KHK4827

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

協和発酵キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CRP	C-reactive protein（C 反応性蛋白）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
EOS	End of study（最終評価時点）
ESR	Erythrocyte sedimentation rate（赤血球沈降率）
Ig	Immunoglobulin（免疫グロブリン）
IL	Interleukin（インターロイキン）
IV	Intravenous（静脈内）
PFS	Prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PRO	Patient-reported outcome（患者報告アウトカム）
Q2W	every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q4W	every 4 weeks（4 週に 1 回）
Q8W	every 8 weeks（8 週に 1 回）
SC	Subcutaneous（皮下）
TNF	Tumor necrosis factor （腫瘍壊死因子）

用語の定義

用語	定義
ACR 基準	American College of Rheumatology（アメリカリウマチ学会）が定義する関節リウマチ等の関節症状の評価基準
140 mg PFS	KHK4827 を 1 mL あたり 140 mg 含有する薬液を 1 mL 充填した PFS
210 mg PFS	KHK4827 を 1 mL あたり 140 mg 含有する薬液を 1.5 mL 充填した PFS
70 mg PFS	KHK4827 を 1 mL あたり 140 mg 含有する薬液を 0.5 mL 充填した PFS
ACR 20/50/70	ACR 基準評価が投与前値からそれぞれ 20%、50%、70%以上改善すること
AMQ	Amgen-defined medical queries
ANCOVA	共分散分析
AUC_{0-t}	最終濃度検出時点（t）までの血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	次回投与までの血清中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
BSA	体表面積に占める病変部位の割合（%）
BVCF	ベースライン時の値で補完（Baseline Value Carried Forward）
CASPAR	関節症性乾癬の分類基準（Classification Criteria for Psoriatic Arthritis）
$CD45RB^{hi}$ T 細胞	白血球共通抗原である膜結合型チロシンフォスファターゼの B エキソン依存型アイソフォームが高発現の T 細胞
CDAI	臨床疾患活動性指数
CDC	疾病対策センター（Centers for Disease Control）
CEC	Cardiovascular Events Committee
C_{max}	最高血清中濃度
C_{ss}	定常状態の平均血清中濃度
CL	全身クリアランス
Complete clearance	PASI 100 又は sPGA 0 を達成している状態
Composite clearance	PASI 100 及び sPGA 0 を同時に達成している状態
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale）
CTCAE v4.0-JCOG	有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（2011 年 4 月 25 日版）

用語	定義
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DAS28	28 関節疾患活動性スコア
DLQI	皮膚科関連 QOL 評価指標（Dermatology life quality index）
EQ-5D	EuroQol Group が開発した QOL 質問票（EuroQOL 5-dimension Health Questionnaire©）
F	生物学的利用率
FAS	最大の解析対象集団
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GPP 群	膿疱性乾癬患者群
HADS	不安と抑うつに関する質問票（Hospital anxiety and depression scale）
HAQ-DI	健康評価質問票機能障害指数（Health assessment questionnaire disability index）
HBc 抗体	B 型肝炎コア抗体
HBs 抗原	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBs 抗体	B 型肝炎ウイルス表面抗体
HBV-DNA	B 型肝炎ウイルス DNA
HCV 抗体	C 型肝炎ウイルス抗体
HIV 抗原・抗体	ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体
HLGT	高位グループ用語（High Level Group Term）
HLT	高位用語（High Level Term）
HTLV-1 抗体	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型抗体
IL-17R	IL-17 受容体
IL-17RA	IL-17A 受容体
IL-17 受容体占有率	KHK4827 が結合している細胞表面上の IL-17R の割合
k_a	吸収速度定数
KD バリアント	抗体重鎖変異体
K_m	ミカエリス・メンテン定数
LLT	MedDRA/J における下層語
LOCF	事後検査を除く最終の評価可能な値で補完（Last Observation Carried Forward）
MACE	主要有害事象心血管イベント（Major Adverse Cardiovascular Events）
MedDRA	日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
MedDRA/J	日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版
NAPSI	爪乾癬重症度指標（Nail psoriasis severity index）
NRI	達成しなかった被験者として補完（Non-Responder Imputation）
PASI	乾癬面積及び重篤度指標（Psoriasis area and severity index）
PASI スコア改善率	PASI スコアのベースラインからの改善率
PASI 50/75/90 反応	PASI スコアがベースラインからそれぞれ 50%、75%、90%以上減少すること
PASI 100	PASI スコアがベースラインから 100%減少すること
PD	薬力学
PDI	乾癬特異的 QOL 評価指標（Psoriasis disability index）
sPGA	医師による静的全体評価（static Physician global assessment） 皮膚病変全体について、紅斑、浸潤、落屑の各徴候及び 3 つの徴候のスコアの平均値に基づく医師の包括的評価
sPGA success	sPGA スコアが「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」
PHQ-8	うつ病性障害スクリーニング評価ツール（Patient Health Questionnaire-8 depression scale）
PK	薬物動態
PsE 群	乾癬性紅皮症患者群
PSI	乾癬特有の徴候及び症状に関する評価指標（Psoriasis symptom inventory）
PsO 群	局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）群
PSSI	頭皮乾癬重症度指標（Psoriasis scalp severity index）

用語	定義
PT	基本語
PUVA 療法	Psoralen ultraviolet A（プーバ）療法
Q	コンパートメント間のクリアランス
QOL	生活の質
QRS 間隔	心電図における Q 波の開始から S 波の終了までの時間
QTcF	Fridericia 法で補正した QT 間隔
QTc 間隔	心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法で補正された QTcF、Bazett 法で補正された QTcB）
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SF-36	健康関連 QOL 評価指標（MOS 36-Item short-form health survey）
SIR	標準化罹患比
SMQs	MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA queries）
SMR	標準化死亡比
SOC	器官別大分類
t_{max}	最高血清中濃度到達時間
UVA 療法	Ultraviolet A 療法
UVB 療法	Ultraviolet B 療法
V_1	中央コンパートメントの分布容積
V_2	末梢コンパートメントの分布容積
V_{max}	最大消失速度
V_{ss}	定常状態における分布容積
WLQ	労働生産性に関する質問票（Work limitations questionnaire）
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 5
2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景 8
2.5.1.1.1 目標適応症の臨床的特性、既存治療における問題点 8
2.5.1.1.2 申請医薬品の薬理学的特性 10
2.5.1.2 臨床開発計画 12
2.5.1.2.1 海外臨床試験 12
2.5.1.2.2 国内臨床開発の経緯 12
2.5.1.3 GCP 遵守に関する記述 21
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 22
2.5.2.1 KHK4827 の原薬及び製剤 22
2.5.2.2 充填量の異なる製剤で同一用量を投与したときの生物学的同等性（20130307 試験）（2.7.1.2.1） 22
2.5.2.3 原薬の製造方法の変更による薬物動態への影響（2.7.1.3.1） 22
2.5.2.4 210 mg PFS 製剤を日本人に投与したときの薬物動態の外挿性（2.7.1.3.2） 23
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 薬物動態学的特性 24
2.5.3.2 薬物動態及び薬力学に関する国内外の類似性（2.7.2.3.3） 25
2.5.3.2.1 薬物動態 25
2.5.3.2.2 薬力学 26
2.5.3.2.3 薬物動態と有効性の関係 26
2.5.3.3 異なる対象被験者間での薬物動態の類似性（2.7.2.3.4） 26
2.5.3.4 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 27
2.5.3.5 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因 27
2.5.3.6 KHK4827 の曝露と有効性の関係 27
2.5.3.7 抗 KHK4827 抗体検査 27
2.5.3.8 QT/QTc 間隔に対する影響 27
2.5.4 有効性の概括評価 29
2.5.4.1 有効性評価計画 29
2.5.4.1.1 有効性評価項目 29
2.5.4.1.2 有効性の解析 34
2.5.4.2 海外臨床データの外挿 40
2.5.4.3 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性 44
2.5.4.3.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬） 44
2.5.4.3.2 関節症性乾癬（2.7.3.3.1.2） 47
2.5.4.3.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症（2.7.3.3.1.3） 48

2.5.4.4 有効性評価結果 49
2.5.4.4.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）（2.7.3.3.2.1） 49
2.5.4.4.2 関節症性乾癬（2.7.3.3.2.2） 68
2.5.4.4.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症（2.7.3.3.2.3） 72
2.5.4.4.4 部分集団における結果の比較（第 III 相臨床試験） 83
2.5.4.5 長期投与時における効果の持続、耐薬性 85
2.5.4.5.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬） 85
2.5.4.5.2 関節症性乾癬 86
2.5.4.5.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 86
2.5.4.6 用法及び用量の設定 87
2.5.4.6.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬） 87
2.5.4.6.2 関節症性乾癬 90
2.5.4.6.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 91
2.5.5 安全性の概括評価 92
2.5.5.1 安全性評価の計画 92
2.5.5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略（2.7.4.1.1） 92
2.5.5.1.2 安全性の評価方法 93
2.5.5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（2.6.2.4 及び 2.6.6） 100
2.5.5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度 100
2.5.5.3.1 主な組み入れ基準 100
2.5.5.3.2 曝露の状況（2.7.4.1.2） 105
2.5.5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4.1.4） 106
2.5.5.4 有害事象 107
2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象（2.7.4.2.1.1.1） 107
2.5.5.4.2 死亡に至った有害事象（2.7.4.2.1.2） 110
2.5.5.4.3 その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3） 111
2.5.5.4.4 その他の重要な有害事象（2.7.4.2.1.4） 113
2.5.5.4.5 有害事象の部分集団解析 115
2.5.5.4.6 注目すべき有害事象の解析 117
2.5.5.4.7 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性 129
2.5.5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法 130
2.5.5.6 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象 131
2.5.5.6.1 過量投与（2.7.4.5.5） 131
2.5.5.6.2 薬物乱用（2.7.4.5.6） 131
2.5.5.6.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4.5.7） 131
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 133
2.5.6.1 KHK4827 投与のベネフィット 133
2.5.6.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者の皮膚症状が改善し、QOL が改善する 133
2.5.6.1.2 既存治療と比較して高い有効性が早期に発現する 133

2.5.6.1.3 患者 QOL への貢献が高い皮膚症状の完全消失を多くの患者で達成する..... 134
2.5.6.1.4 既存治療に不応又は禁忌の患者に対して効果を発揮する..... 134
2.5.6.1.5 関節症性乾癬患者の関節症状が改善する 135
2.5.6.1.6 最重症である膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の症状が寛解する..... 135
2.5.6.1.7 長期投与によっても効果の減弱は認められない 135
2.5.6.2 KHK4827 投与に伴うリスク 136
2.5.6.3 ベネフィット／リスク評価 140
2.5.7 参考文献..... 145

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景

2.5.1.1.1 目標適応症の臨床的特性、既存治療における問題点

乾癬は、慢性の炎症性皮膚疾患であり、患者は身体的かつ精神的に生活の質（QOL）が障害されている（Griffiths and Barker, 2007; de Korte et al, 2004）。病因は明らかにされていないが、遺伝的素因にストレス等の外的要因及び糖尿病や肥満等の内的要因が加わって発症すると考えられている。有病率は、米国で 2~3%（Stern et al, 2004; Koo, 1996）、欧州で 0.6~6.5%（Chandran and Raychaudhuri, 2010）と推測されている。本邦の有病率は 0.1~0.2%と報告されており、患者数は約 10~20 万人と推定されている（Kawada et al, 2003; Takahashi et al, 2011）。近年では、レセプトデータベースより 0.3%、43 万人が罹患しているとの報告もある（Kubota et al, 2015）。欧米では患者数の男女比に差はないが、本邦では男女比が 2:1 と、男性に好発する傾向がある。また、乾癬は臨床症状から、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬の 5 種類に分類される（古江 and 大槻, 2012）。このうち、今回申請する適応症は、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症である。なお、国内臨床試験で対象とした「局面型皮疹を有する乾癬患者」は、主に局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者であり、一部、局面型皮疹に加え関節症状を有する関節症性乾癬患者で構成される。

尋常性乾癬は、表皮の肥厚、境界が明瞭な紅斑局面、鱗屑を特徴とする。乾癬病変は、外的刺激を受けやすい部位である肘や膝等に好発するが、体全体や爪や頭皮にも発生し、痒み、痛み、不快感等の症状を伴うこともある（Chang et al, 2007; Ljosaa et al, 2010）。また、病型については尋常性乾癬が乾癬患者の約 90%を占め、国内外で違いは認められない（飯塚, 2006; 小澤, 2006; Griffiths and Barker, 2007）。

関節症性乾癬は皮膚及び爪のほか、関節、腱鞘、腱付着部及び軸骨格を障害する慢性の炎症性疾患である。様々な臨床像を呈し、リウマチ血清反応陰性脊椎関節障害として分類される。関節症性乾癬は年齢を問わずに発症するが、一般的には 25~30 歳に発症しやすいとされている（瀧川 and 白濱, 2011）。関節症性乾癬は、乾癬の最初の徴候（主に皮膚症状）が発現してから平均で約 10 年後に発症する傾向にあり、病態の進行に伴い不可逆的な関節破壊が生じ、その結果重大な身体障害を引き起こす可能性がある。海外では、乾癬患者の 5~40%が関節症性乾癬に罹患しているとされ、日本では 3%程度と報告されているが（Takahashi et al, 2011）、最近の報告では 8.8~20.4%と増加傾向にある（Ohara et al, 2015）。

膿疱性乾癬（汎発型）は、無菌性の膿疱が広範囲に出現し、ときに致死的な経過を辿る全身炎症性疾患であり、乾癬の最重症型である。病理組織学的には Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬が先行する例としない例があり、再発を繰り返すことが特徴である（岩月 et al, 2010）。本邦における患者数は約 2000 人とされている（厚生労働省大臣官房統計情報部, 2014）。難治性疾患克服研究事業（稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班）の対象疾患にも指定されており（岩月, 2010）、乾癬患者全体の 1%程度と推察される。

乾癬性紅皮症は、皮疹が全身に及び、びまん性の紅潮、鱗屑を伴う疾患で乾癬の最重症型の1つである。乾癬患者全体の1%程度と推察される稀少疾患であり、多くの乾癬性紅皮症では尋常性乾癬と同様の病理組織学的所見を呈することが報告されている（安部 and 石川, 2007）。

これらの中等症～重症の乾癬患者の多くは慢性で、生涯にわたり外観を損なうおそれの高い疾患に悩み、QOL が大きく障害されている。また、乾癬に関連する合併症及びリスクとして、肥満、メタボリックシンドローム、心血管系疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、うつ病、自殺傾向、肝疾患、悪性腫瘍、肺疾患等が挙げられる（Kim et al, 2013; Kurd et al, 2010）。乾癬に伴う慢性的な炎症反応や炎症性サイトカインが動脈硬化を誘導し、心筋梗塞や脳梗塞等の心血管系イベントのリスク因子となることが指摘されており（Boehncke et al, 2011）、重症の乾癬では心疾患や糖尿病等の合併症による死亡率が上昇することも報告されている（Abuabara et al, 2010）。更に、乾癬患者の自殺念慮は皮膚症状に起因することも報告されている（Dalgard et al, 2015）。

患者の多くは乾癬症状である紅斑、浸潤・肥厚、フケ・落屑、痒みをストレスと感じており、症状の再発もまた新たなストレスとなる。日常生活において皮疹部を他人から見られることを非常にストレスと感じており、外出時の人の目や知人・友人との関係におけるストレス等、社会生活上の QOL 障害が認められる。更に、後述する外用剤による治療の煩わしさが患者へのストレスになっているとの報告もある（中川 et al, 2005）。外用剤治療に伴うストレスの原因としては、外用剤の塗布自体に伴う手間と時間、外用剤による衣服の汚れ等が挙げられている。これらのことが、乾癬患者の QOL に悪影響を及ぼしており、精神面、社会生活面で QOL が著しく障害され、その程度は癌、心疾患、糖尿病と同等以上といわれている（Rapp et al, 1999）。

中等度～重度の乾癬に対する既存治療として、外用療法（副腎皮質ステロイド、ビタミン D_3 製剤等）、光線療法、全身治療（シクロスポリン、経口レチノイド及びメトトレキサート）、生物学的製剤療法（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ、セクキヌマブ等）が挙げられ（Hsu et al, 2012; Menter et al, 2008）、乾癬の病型、病変の部位、範囲と重症度、痒み等の臨床症状、既往歴・合併症、前治療薬の効果に応じて使い分けられている。これらの治療における有効性は治療法ごとに様々であり、副作用や毒性による制限もしばしば認められる。乾癬治療に関するガイドラインは、米国（Menter et al, 2008; Menter et al, 2011）、欧州（Pathirana et al, 2009）で制定されており、国内でも生物学的製剤の使用及び安全対策に関するマニュアル（大槻 et al, 2011）が日本皮膚科学会により制定されている。これらに関し、乾癬の治療薬として承認されている薬剤及び効能・効果に一部差異はあるものの、外用療法で十分コントロールできない場合、光線療法又は全身療法に加えて生物学的製剤を使用する、という治療方針に国内外で大きな差はない。また、関節症性乾癬については、疾患の進行により不可逆的な関節破壊を伴うため、早期に tumor necrosis factor-α（TNFα）阻害薬等の生物学的製剤の使用が推奨されている（Menter et al, 2011; 大槻 et al, 2011）。

一般的に軽症や限局的な病変には、副腎皮質ステロイド、ビタミン D_3 製剤等の外用剤及びこれらの併用が広く使用されている。これらの外用剤では、皮膚萎縮や刺激性等の局所的な副作用が認められるほか、塗布の煩わしさによる外用アドヒアランスの低下等の問題がある。これらの外用剤治療で効果が認められない場合又は病変が広範にわたるため外用剤治療が困難な場合は、ソラレンと紫外線 UVA を併用した光化学療法（PUVA 療法）、ナローバンド UVB 療法等の光線療法が併用されることが多い。これらの光線療法は、外用療法と比較して治療効果が高いが、治療のための頻回の通院が必要であり、長期使用による潜在的な皮膚の発癌リスクの

上昇等の懸念が挙げられる。全身療法では、シクロスポリン、レチノイド、メトトレキサート（本邦では保険適応外）等が用いられているが、これらの全身療法の薬剤には長期使用により重大な副作用が発現する可能性がある。例えば、シクロスポリンでは 1 年程度の継続投与により腎障害のリスクが高くなることが報告されており、レチノイドは、高率に発現する皮膚粘膜障害に加え、体内蓄積性による催奇形性等が問題とされ、メトトレキサートでは、肝硬変や間質性肺炎といった重篤な副作用が発現する可能性がある（古江 and 大槻, 2012）。これらの長期毒性又は蓄積毒性を回避するため、乾癬の病態や病勢に合わせて、これらの薬剤は通常ローテーションで使用されている（Claes et al, 2006）。しかし、一部の患者では治療抵抗性を示し、これら既存の治療法では乾癬を完全寛解に導くことはできず、本邦の治療満足度は約 50%とされている（根本 et al, 2003）。

中等症～重症の乾癬患者において、TNFα 阻害薬（アダリムマブ及びインフリキシマブ）やインターロイキン（IL）-12/23p40 阻害薬（ウステキヌマブ）はそれぞれ高い有効性を示している。しかし、既承認の生物学的製剤で実施された大規模海外第 III 相臨床試験のうち、KHK4827 の治験開始時点で PASI 100 反応割合が最も高かったウステキヌマブでさえ、12 週時点での PASI 100 反応割合は 18.2%であった（Papp et al, 2008）。更に、一般診療での PASI 100 反応割合はわずか 6%、PASI 90 反応割合は 39%と報告されている（Inzinger et al, 2011）。これらのデータは既存の生物学的製剤によっても、多くの患者で皮膚症状の寛解に至っていないことを示している。また、効果発現までに時間のかかる患者や、長期投与時に効果減弱が認められる患者、関節症状等の治療抵抗性の難治症状を持つ患者もいる（大槻 et al, 2011）。加えて、乾癬患者の治療満足度については、医師評価と患者評価の間に大きな乖離があることが問題となっており、乾癬患者は皮膚科医の認識以上に治療に満足していないことが示されている（飯塚, 2006; 中川 et al, 2005）。医師患者間の治療満足度の乖離を埋めるためには QOL 寛解状態を示す Dermatology life quality index（DLQI）0 又は 1 が必要とされており（鳥居 and 中川, 2013）、欧州のガイドラインでも治療目標として PASI 75 及び DLQI 0 又は 1 が掲げられている（Pathirana et al, 2009）。しかし実際には、DLQI 0 又は 1 を達成するためには従来の治療目標である PASI 75 の改善では不十分であり、PASI 90 以上の改善が求められている（Torii et al, 2012）。また、膿疱性乾癬や乾癬性紅皮症においては、現時点で使用可能な生物学的製剤はインフリキシマブのみであり、治療選択肢が少ないことも問題である。なお、本年 2 月より新規の生物学的製剤として、抗 IL-17A リガンド抗体であるセクキヌマブが発売開始されたが、膿疱性乾癬や乾癬性紅皮症に対する適応は取得していない。

このように、現在では乾癬に対する様々な治療方法が存在するものの、既存の治療方法及び効果に不満を抱えた患者が少なからず存在する。また、新しい治療は選択肢を増やし、更なる治療の改善に貢献しているが、皮膚症状寛解とその維持、効果発現の早さ、より高い治療アドヒアランス、薬剤固有の安全性上の懸念（結核を含む重篤な感染症、悪性腫瘍を含むリンパ腫、免疫原性及び神経系脱髄疾患）の最小化等、患者のアンメット・メディカル・ニーズは未だ存在する（Menter et al, 2008; Menter et al, 2011）。

2.5.1.1.2 申請医薬品の薬理学的特性

KHK4827 は米国 Amgen Inc.が創製したチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されるヒト IL-17 受容体（R）A に対する遺伝子組換え完全ヒト型免疫グロブリン（Ig）G2 抗体であり、IgG2 サブクラスの重鎖 2 本とカッパサブクラスの軽鎖 2 本がジスルフィド結合により共有結合したヘテロ四量体構造を有する。KHK4827 はヒト IL-17RA に選択的に結合し、IL-17 ファミリーサ

イトカインである IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体及び IL-25（別名 IL-17E）の IL-17RA を介した生物活性を阻害する。また、KHK4827 は IL-17C の IL-17RA を介した生物活性を非常に高い濃度において部分的に阻害する。

IL-17RA は、線維芽細胞、上皮細胞、単球等の多くの細胞に発現している I 型膜貫通受容体である（Yao et al, 1997）。IL-17RA は各種 IL-17 ファミリーサイトカインが生物活性を示す上で必要であり、IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-17C 及び IL-25 は IL-17RA に結合して細胞内にシグナルを伝達する。IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F ヘテロ二量体は IL-17RA/IL-17RC 複合体、IL-17C は IL-17RA/IL-17RE 複合体、IL-25 は IL-17RA/IL-17RB 複合体をそれぞれ介して細胞内にシグナルを伝達する（Ramirez-Carrozzi et al, 2011; Song et al, 2011; Rickel et al, 2008; Wright et al, 2008; Toy et al, 2006; Gaffen, 2009）。

IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F ヘテロ二量体は、Th17 細胞や自然免疫系細胞から産生される主要な炎症性サイトカインであり、上皮細胞、内皮細胞、線維芽細胞からの炎症性メディエーターの産生誘導、好中球の増殖・成熟・細胞遊走、樹状細胞の成熟等、多様な活性を有する（Cua and Tato, 2010; Ouyang et al, 2008; Kolls and Lindén, 2004; Antonysamy et al, 1999; Gaffen, 2009; Littman and Rudensky, 2010）。IL-17C は上皮細胞から産生され、その生物活性については多くの点が研究段階にあるものの、IL-17A 及び IL-17F に類似した活性が確認されている（Ramirez-Carrozzi et al, 2011; Song et al, 2011; Johnston et al, 2013）。IL-25 は、上皮細胞、Th2 細胞、好酸球及び好塩基球から産生され、喘息のような Th2 型の炎症の病態に深く関与している（Saenz et al, 2008; Wang et al, 2007; Dirks and Meibohm, 2010）。

乾癬等の炎症性自己免疫性疾患の発症及び進展に対して、IL-17 ファミリーサイトカインの過剰なシグナル伝達が関与していることを示唆する報告は多く、尋常性乾癬患者の血液中及び皮膚病変部位では、Th17 細胞の増加に加え、IL-17A、IL-17F、IL-17C 等の IL-17 ファミリーサイトカインの発現上昇が認められる（Kagami et al, 2010; Zhang et al, 2010; Hvid et al, 2008; Johansen et al, 2009; Lowes et al, 2008）。また、関節症性乾癬患者では、滑液中の Th17 細胞数は変形性関節炎に比べて 10 倍高く（Raychaudhuri et al, 2012）、血中 Th17 細胞数も健康成人に比べて顕著に増加している（Leipe et al, 2010; Jandus et al, 2008）。膿疱性乾癬患者では尋常性乾癬患者と同様に、血液中 IL-17 濃度や皮膚病変部位の IL-17 発現量及び IL-17 産生細胞数が上昇していることが報告されている（Yilmaz et al, 2012; Bissonnette et al, 2014; Yasukawa et al, 2009; Teraki et al, 2010）。また、抗 TNFα 抗体製剤を含む様々な既存療法に不応の乾癬性紅皮症患者に対し、Th1 及び Th17 細胞の生物活性を抑制するウステキヌマブが有効との症例報告がある（Santos-Juanes et al, 2010; Wang and Tsai, 2011）。以上より、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の病態に Th17 細胞や IL-17A、IL-17F、IL-17C 等の IL-17 ファミリーサイトカインの受容体を介した作用の関与が示唆される。

実験動物を用いた *in vivo* 試験においても同様に、乾癬や関節炎等の自己免疫性疾患や炎症性疾患における IL-17 サイトカインの疾患関連性が示唆されている。マウスに IL-17A 及び IL-17F を皮内投与すると乾癬患者の皮膚病変部位に高発現する炎症性メディエーターの産生が誘導され（Fujishima et al, 2010; Harper et al, 2009）、マウス乾癬モデルの皮膚病変部位では IL-17A 及び IL-17F の産生が増加している（van der Fits et al, 2009; Hvid et al, 2008）。更に、イミキモドの塗布により誘導される乾癬様皮膚症状に対して、IL-17RA 遺伝子欠損マウスは抵抗性を示す（van der Fits et al, 2009）。IL-17RA 遺伝子欠損マウスは、コラーゲン誘発関節炎に対しても同様に抵

抗性を示し、関節炎の病態に IL-17 ファミリーサイトカインが関与していることが示唆される（Roeleveld and Koenders, 2015; Yamamoto and Kawahito, 2011）。

KHK4827 のサロゲート抗体である抗マウス IL-17RA 抗体は、腹腔内投与によりマウス乾癬モデルの乾癬様の皮膚炎症状を改善した。また、マウス炎症性関節炎モデルの四肢の関節炎症状（発赤及び腫脹）、骨破壊及び軟骨びらんも抗マウス IL-17RA 抗体の腹腔内投与により改善した。更に、抗マウス IL-17RA 抗体は、p55/p75TNFR 遺伝子欠損マウスを用いた関節炎モデルの関節炎に対しても改善効果を示した。

これらのことから、抗 IL-17RA 抗体である KHK4827 は、IL-17A、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-17F、IL-17C 等のシグナル伝達を阻害することにより、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の臨床症状を改善することが期待される。

2.5.1.2 臨床開発計画

2.5.1.2.1 海外臨床試験

KHK4827 の臨床開発は、Amgen Inc.により 2007 年から開始され、最初に健康成人及び乾癬患者を対象とした第 I 相試験（20060279 試験）により、KHK4827 を単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学が検討された。その後、乾癬を対象とした臨床試験では、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相臨床試験（20090062 試験）が実施され、安全性、忍容性及び有効性が検討された。第 III 相臨床試験としては、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較、休薬／再投与試験（20120102 試験）、プラセボ、ウステキヌマブ対照二重盲検比較試験（20120103 試験及び 20120104 試験）が実施され、有効性及び安全性が検討された。関節症性乾癬を対象とした試験では、第 II 相としてプラセボ対照二重盲検比較試験（20101227 試験）が実施され、安全性及び有効性が検討された。また、その他の第 I 相試験として、健康成人を対象とした薬物動態パラメータの個体内変動を評価する 20120337 試験、210 mg プレフィルドシリンジ（PFS）製剤 1 本又は 140 mg PFS 製剤及び 70 mg PFS 製剤各 1 本を使用して、それぞれ KHK4827 210 mg を皮下（SC）投与したときの生物学的同等性を検討する 20130307 試験、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に KHK4827 とミダゾラムの薬物相互作用を検討する 20110184 試験が実施された。

本剤は、皮下注射用の製剤として開発がすすめられ、第 II 相臨床試験（20090062 試験）の結果、140 mg 2 週に 1 回（Q2W）及び 210 mg Q2W が他の投与群より高い有効性を示し、安全性も確認されたことから、これらの用法・用量で第 III 相臨床試験（20120102、20120103、20120104 試験）が実施された。第 III 相臨床試験の結果、140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W は、いずれもプラセボ又はウステキヌマブとの比較で有意に高い有効性が示された。一方、いずれの評価項目においても 210 mg Q2W が 140 mg Q2W より高い有効性を示し、安全性も確認されたことから、本剤の用法・用量として 210 mg を初回、1 週後、2 週後、以降 2 週に 1 回の間隔で SC 投与することとした。

なお、その他の疾患では、リウマチ、喘息及びクローン病を対象とした臨床試験が実施された。

2.5.1.2.2 国内臨床開発の経緯

国内では、臨床試験を開始するにあたり、2011 年 7 月 12 日に臨床試験に用いる治験薬の製造及び品質管理戦略についての確認を目的に、国内第 I 相試験開始前の医薬品品質相談（P2136）

を行った。本相談では、米国 Amgen Inc.で製造されている治験薬の製造過程において低含量の抗体重鎖変異体（KD バリアント）を検出したため、本剤の品質に関する妥当性について助言を受けた。相談の結果、現行のワーキングセルバンクを用いて製造した治験薬（原薬及び製剤）を国内臨床試験で使用することに異論がないとの助言を得た。また、現行ワーキングセルバンクを用いて本剤の製造販売承認申請を行う際、審査に先立ち検討すべき事項として、ワーキングセルバンクの更新時における KD バリアント含量の管理方法の妥当性、細胞数倍加レベルにより KD バリアント含量を管理することの妥当性等に留意する必要があるとの助言を得た。以上の経緯を踏まえて、健康成人及び中等症～重症の尋常性乾癬患者を対象とした国内第 I 相／臨床薬理試験（4827-001 試験）を実施した。その結果、臨床的に問題となる有害事象及び副作用は発現せず、海外臨床薬理試験（20060279 試験）との比較で、各用量群における薬物動態及び薬力学に日本人と外国人の間で大きな差は認められなかった。

このことから、国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）をブリッジング試験として実施することで、海外第 II 相臨床試験（20090062 試験）との類似性を検討し、海外臨床試験成績を日本人に外挿することを計画した。本計画について 2012 年 9 月 26 日に医薬品後期第 II 相臨床試験開始前相談（P2638）を実施した。本相談では、ブリッジング戦略を利用した開発計画について、海外データ利用の妥当性、申請データパッケージの妥当性、ブリッジング試験の試験計画の妥当性について確認した。また、「膿疱性乾癬（汎発型）及び乾癬性紅皮症」の適応取得についても確認した。その結果、海外データ利用の妥当性及び申請データパッケージの妥当性については、ブリッジングが成立する前提において、局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬・関節症性乾癬）に対する適応取得目的として、国内臨床試験成績に加えて海外臨床試験成績を利用し、臨床データパッケージを構築することは受入れ可能である、との助言を得た。ただし、臨床データパッケージ構築の留意点として、以下の点が挙げられた。

- 関節症性乾癬の関節症状に対する有効性評価については、国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）に組み入れられる関節症性乾癬患者は少ないことが予想され、海外第 II 相臨床試験（20101227 試験）成績も評価資料として含める必要があること、関節症性乾癬に対する海外臨床試験の結果、関節症状に対する至適用量が皮膚症状に対する至適用量と異なった場合でも、国内の関節症性乾癬の承認用量は尋常性乾癬と同一になること。
- 申請用法・用量について、ブリッジングが成立した場合においても、維持投与期の用法・用量に関する海外試験成績を外挿することは困難であること。
- 国内第 III 相臨床試験（4827-003 試験）の試験期間及び申請時期について、予定推奨用量に関する 1 年間（52 週）の投与成績が必要であること、全被験者の本剤投与後 6 ヵ月までの成績が得られている必要があること。
- 安全性成績の提出については、関節リウマチ等、乾癬以外を対象とした臨床試験成績についても臨床データパッケージに含めるべきであること。
- 患者による自己投与を想定している場合には、国内第 III 相臨床試験（4827-003 試験）にて、製造販売後での使用を想定した適切な説明、教育資材を用い、適切な教育訓練を実施し、自己投与に問題がないことを確認した上で、プレフィルドシリンジ製剤を用いた自己投与に切替え可能な計画とし、自己投与時の有効性及び安全性データを収集する必要があること。

ブリッジング試験の試験計画の妥当性については、国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）をブリッジング試験として実施すること、及び提示したブリッジング成立要件について受入れ可

能である、との助言を得た。ただし、ブリッジング試験の試験デザインの留意点として、関節症性乾癬患者は可能な限り多くの患者が組み入れられるよう努力する必要があること、関節症性乾癬の関節症状に対する ACR 基準を用いた評価は、リウマチ専門医又はリウマチ専門医にトレーニングを受けた皮膚科医が評価する体制をとる必要があること、国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）から国内第 III 相継続長期投与試験（4827-003 試験）への移行時には、有効性評価項目のデータロック（一次登録）を行う必要があること、が挙げられた。

また、「膿疱性乾癬（汎発型）及び乾癬性紅皮症」の適応取得については、本邦における膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の患者は少ないため、非盲検非対照の長期投与試験において有効性及び安全性を検討する計画とすることはやむを得ず、試験デザインについても特段の問題はないと考えるが、適応範囲、用法・用量については、得られた試験成績に基づき、審査時に判断することになる、との助言を得た。

これらの助言を踏まえ、本剤の効能・効果として「局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症」を取得するための国内試験として、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第 II 相反復投与試験（4827-002 試験）、国内第 III 相継続長期投与試験（4827-003 試験）、膿疱性乾癬（汎発型）患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（4827-004 試験）を実施した。加えて 4827-003 試験及び 4827-004 試験の投与完了被験者を対象に、継続長期投与第 III 相臨床試験（4827-005 試験）を実施した。

その結果、ブリッジング試験（4827-002 試験）とブリッジング対象試験（20090062 試験）の比較において、用量反応関係が視覚的に類似していること、安全性プロファイルが両試験で大きく異ならないことが確認でき、両試験成績の類似性が認められたことから、ブリッジングが成立したと判断した。そのため、今回の製造販売承認申請における臨床データパッケージは海外で実施した臨床試験成績を日本人に外挿することにより構成し、有効性、安全性評価に関する臨床データパッケージを図 2.5.1.2.2-1に示した。また、評価資料とした試験及び安全性評価の参考とした試験の概略を表 2.5.1.2.2-1に示した。

図2.5.1.2.2-1 有効性及び安全性評価に関する臨床データパッケージ

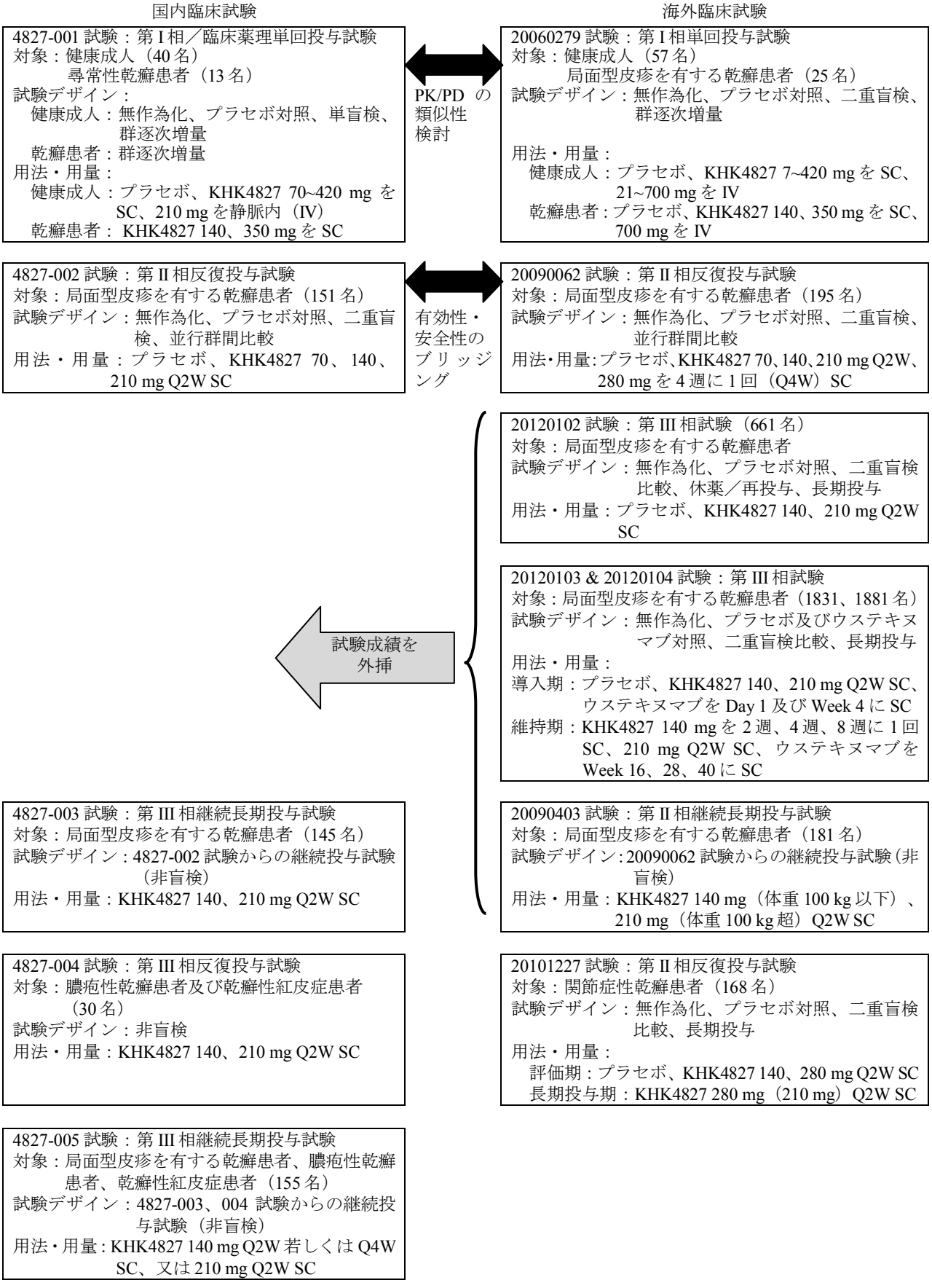


表2.5.1.2.2-1 臨床試験の一覧表

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は投与回数	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
20130307 第 I 相 海外	生物学的同等性 安全性	2剤2期クロスオーバー	健康成人	KHK4827：210 mg SC 210 mg PFS 製剤、並びに 70 及び 140 mg PFS 製剤	145 名	2 回	完了 完全な報告書	5.3.1.2-1
20110106 第 I 相 海外	安全性 薬物動態	無作為化 4剤4期クロスオーバー 非盲検	健康成人	ポジティブコントロール（注射剤） ネガティブコントロール（注射剤） KHK4827 140 mg（オートインジェクター（[redacted]kgf spring）） KHK4827 140 mg（オートインジェクター（[redacted]kgf spring））	80 名	4 回	完了 完全な報告書	参考 5.3.3.1-1
20120337 第 I 相 海外	安全性 薬物動態	1 剤 2 期投与	健康成人	KHK4827：140 mg SC	26 名	2 回	完了 完全な報告書	5.3.3.1-2
4827-001 第 I 相 国内	安全性 薬物動態 薬力学	単盲検 プラセボ対照 群逐次増量	健康成人 尋常性乾癬患者	健康成人 プラセボ KHK4827：70、140、210、420 mg SC、210 mg IV 尋常性乾癬患者 KHK4827：140、350 mg SC	健康成人 プラセボ：10 名 KHK4827：30 名 （各 6 名） 尋常性乾癬患者 KHK4827：13 名 140 mg SC 6 名 350 mg SC 7 名	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.2-1
20060279 第 I 相 海外	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 群逐次増量	健康成人 局面型皮疹を有する乾癬患者	健康成人 プラセボ KHK4827：7、21、70、210、420 mg SC、21、210、700 mg IV 局面型皮疹を有する乾癬患者 プラセボ KHK4827：140、350 mg SC、700 mg IV	健康成人 プラセボ：14 名 KHK4827：43 名 （3~6 名） 局面型皮疹を有する乾癬患者 プラセボ：5 名 KHK4827：20 名 140 mg SC 4 名 350 mg SC 8 名 700 mg IV 8 名	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.2-2

表2.5.1.2.2-1　臨床試験の一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は投与回数	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
20110184 第 I 相 海外	薬物相互作用 薬物動態 安全性	非盲検	局面型皮疹を有する乾癬患者	コホート 1（薬物相互作用） KHK4827：210 mg SC ミダゾラム 2 mg（Day 1、9 に各 1 回） コホート 2（薬物動態） KHK4827：140 mg SC	コホート 1：21 名 コホート 2：10 名	単回 （コホート 1：Day 2、コホート 2：Day 1）	完了 完全な報告書	5.3.3.4-1
4827-002 第 II 相 国内	有効性 安全性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	局面型皮疹を有する乾癬患者	プラセボ KHK4827：70、140、210 mg Q2W SC	プラセボ：38 名 KHK4827：113 名 70 mg Q2W 39 名 140 mg Q2W 37 名 210 mg Q2W 37 名	2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1
20090062 第 II 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	局面型皮疹を有する乾癬患者	プラセボ KHK4827：70、140、210 mg Q2W SC、280 mg Q4W SC	プラセボ：37 名 KHK4827：158 名 70 mg Q2W 38 名 140 mg Q2W 39 名 210 mg Q2W 40 名 280 mg Q4W 41 名	70、140、210 mg 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 280 mg 4 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 4、8）	完了 完全な報告書	5.3.5.1-2
20120102 第 III 相 海外	有効性 安全性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 休薬／再投与 長期投与	局面型皮疹を有する乾癬患者	導入期、休薬／再投与期、 長期投与期 プラセボ KHK4827：140、210 mg Q2W SC	プラセボ：220 名 KHK4827：441 名 140 mg Q2W 219 名 210 mg Q2W 222 名	導入期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 休薬／再投与期 2 週に 1 回 40 週間 （Week 12~52） 長期投与期 2 週に 1 回最大 212 週間 （Week 52～最大 264）	実施中 （2014 年 3 月 12 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-3

表2.5.1.2.2-1 臨床試験の一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は投与回数	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
20120103 第 III 相 海外	有効性 安全性	無作為化 プラセボ、ウステキヌマブ対照 二重盲検 並行群間比較 頻度変更／再投与 長期投与	局面型皮疹を有する乾癬患者	導入期 プラセボ ウステキヌマブ（Day 1、Week 4） KHK4827：140、210 mg Q2W SC 維持期 ウステキヌマブ（Week 16、28、40） KHK4827：140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827：140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC	プラセボ：309 名 ウステキヌマブ：300 名 KHK4827：1219 名 140 mg Q2W 607 名 210 mg Q2W 612 名	導入期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 維持期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回 40 週間 （Week 12~52） 長期投与期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回最大 212 週間 （Week 52～最大 264）	実施中 （2014 年 9 月 22 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-4
20120104 第 III 相 海外	有効性 安全性	無作為化 プラセボ、ウステキヌマブ対照 二重盲検 並行群間比較 頻度変更／再投与 長期投与	局面型皮疹を有する乾癬患者	導入期 プラセボ ウステキヌマブ（Day 1、Week 4） KHK4827：140、210 mg Q2W SC 維持期 ウステキヌマブ（Week 16、28、40） KHK4827：140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827：140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、210 mg Q2W SC	プラセボ：313 名 ウステキヌマブ：313 名 KHK4827：1248 名 140 mg Q2W 626 名 210 mg Q2W 622 名	導入期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 維持期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回 40 週間 （Week 12~52） 長期投与期 2 週、4 週又は 8 週に 1 回最大 212 週間 （Week 52～最大 264）	実施中 （2014 年 8 月 30 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-5
20101227 第 II 相 海外	有効性 安全性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 長期投与	関節症性乾癬患者	評価期 プラセボ KHK4827：140、280 mg Q2W SC 長期投与期 KHK4827：280 mg Q2W SC Amendment 以降：210 mg Q2W SC	プラセボ：55 名 KHK4827：112 名	評価期 2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10） 長期投与期 2 週に 1 回最大 252 週間 （Week 12～最大 264）	実施中 （2014 年 7 月 18 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.1-6、 5.3.5.1-7、 5.3.5.1-8

表2.5.1.2.2-1 臨床試験の一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は投与回数	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
4827-003 第 III 相 国内	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 長期投与	4827-002 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者	KHK4827：140、210 mg Q2W SC	145 名 140 mg Q2W 73 名 210 mg Q2W 72 名	2 週に 1 回 52 週間 （Week 1 に追加投与）	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1
20090403 第 II 相 海外	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 長期投与	20090062 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者	KHK4827：210 mg Q2W SC Amendment 2 以降 140 mg Q2W SC（体重 100 kg 以下） 210 mg Q2W SC（体重 100 kg 超） Amendment 3 以降 140 mg Q2W SC で効果不十分の場合、210 mg Q2W SC に増量可能	181 名	2 週に 1 回最大 360 週間 （Week 1 に追加投与）	実施中 （2014 年 6 月 16 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.2-2、 5.3.5.2-3
4827-004 第 III 相 国内	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 長期投与	膿疱性乾癬患者 乾癬性紅皮症患者	140 mg Q2W SC 210 mg Q2W SC に増量可能	膿疱性乾癬患者 12 名 乾癬性紅皮症患者 18 名	2 週に 1 回 52 週間 （Week 1 に追加投与）	完了 完全な報告書	5.3.5.2-4
4827-005 第 III 相 国内	安全性 有効性 薬物動態	非盲検 長期投与	4827-003 試験を完了した局面型皮疹を有する乾癬患者、4827-004 試験を完了した膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者	Week 28 まで 140 mg Q4W SC 140、210 mg Q2W SC に増量可能 210 mg Q2W SC （4827-004 試験で 210 mg に増量した被験者） Week 28 以降製造販売承認日まで 140 mg Q2W、Q4W、Q8W SC、 210 mg Q2W SC	局面型皮疹を有する乾癬患者 129 名 膿疱性乾癬患者 10 名 乾癬性紅皮症患者 16 名	2 週又は 4 週に 1 回 28 週間 Week 28 以降 2 週、4 週又は 8 週に 1 回で製造販売承認日まで継続投与	実施中 （2015 年 1 月 28 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.2-5
20090203 第 II 相 海外	安全性 有効性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	喘息患者	プラセボ KHK4827 : 140、210、280 mg Q2W SC	プラセボ：76 名 KHK4827：226 名 140 mg Q2W 74 名 210 mg Q2W 76 名 280 mg Q4W 76 名	2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10）	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.4-1
20070264 第 I/II 相 海外	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 群逐次増量	関節リウマチ患者	プラセボ KHK4827 : 50、140、210 mg Q2W SC、420、700 mg Q4W IV	プラセボ：10 名 KHK4827：30 名 （各 6 名）	50、140、210 mg 2 週に 1 回 12 週間 420、700 mg Day 1、29	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.4-2

表2.5.1.2.2-1　臨床試験の一覧表（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間又は投与回数	試験の進行状況・報告書の種類	試験報告書の添付場所
20090061 第 II 相 海外	安全性 有効性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	関節リウマチ患者	プラセボ KHK4827：70、140、210 mg Q2W SC	プラセボ：63 名 KHK4827：189 名 （各 63 名）	2 週に 1 回 12 週間 （Day 1、Week 1、2、4、6、8、10）	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.4-3
20090402 第 II 相 海外	有効性 安全性	非盲検 長期投与	20090061 試験を完了した関節リウマチ患者	KHK4827：210 mg Q2W SC	211 名	2 週に 1 回最大 264 週間 （Week 1 に追加投与）	中止 概要報告書	参考 5.3.5.4-4
20090072 第 II 相 海外	安全性 有効性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	クローン病患者	プラセボ KHK4827：210、350、700 mg Q4W IV	プラセボ：32 名 KHK4827：96 名 210 mg Q4W 31 名 350 mg Q4W 32 名 700 mg Q4W 33 名	4 週間（Day 1、Week 4）	中止 概要報告書	参考 5.3.5.4-5
20100008 第 II 相 海外	安全性 有効性	非盲検 長期投与	20090072 試験を完了したクローン病患者	KHK4827：350 mg Q4W IV	67 名	4 週に 1 回最大 132 週間	中止 概要報告書	参考 5.3.5.4-6

2.5.1.3 GCP 遵守に関する記述

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時における GCP を遵守し実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 KHK4827 の原薬及び製剤

製造販売承認申請対象とする製剤は、KHK4827 を 1 mL あたり 140 mg 含有する薬液を 1.5 mL 充填したプレフィルドシリンジ（210 mg PFS 製剤）であり、KHK4827 210 mg の SC 投与時には 210 mg PFS 製剤 1 本を使用する。本申請の臨床試験には、[redacted]で初期に開発された工程（製造方法 1）によって製造された KHK4827 の原薬を[redacted]製剤（[redacted]製剤）と承認後の製造販売を見据えて変更した工程（製造方法 2）によって製造された原薬をシリンジに充填した製剤（PFS 製剤）を使用した（表 2.5.2.1-1）。PFS 製剤には、製造販売予定の 210 mg PFS 製剤以外に、製造方法 2 の薬液をそれぞれ 0.5 又は 1.0 mL を充填した PFS 製剤（それぞれ 70 mg PFS 製剤及び 140 mg PFS 製剤）も使用した。なお、製造方法 1 及び 2 の原薬間の同等性／同質性が確認されている（2.3.S.2.6）。

表2.5.2.1-1 KHK4827 の製剤の概要

製剤の名称（充填量）	原薬の製造方法（濃度）	使用した臨床試験
[redacted]製剤（[redacted]mL）	製造方法 1（70 mg/mL）	20060279、20090062、20090403
70 mg PFS 製剤（0.5 mL）	製造方法 2（140 mg/mL）	20090403、20101227、20110184、20120337[a]、20130307、20120102、20120103、20120104、4827-001[a]、4827-002、4827-003、4827-004、4827-005
140 mg PFS 製剤（1.0 mL）		
210 mg PFS 製剤（1.5 mL）		20130307

a: 140 mg PFS 製剤のみを使用した。

2.5.2.2 充填量の異なる製剤で同一用量を投与したときの生物学的同等性（20130307 試験）（2.7.1.2.1）

健康成人男女を対象に、210 mg PFS 製剤 1 本、又は 140 mg PFS 製剤及び 70 mg PFS 製剤各 1 本を使用して、それぞれ KHK4827 210 mg を腹部へ単回 SC 投与したときの 2 剤 2 期クロスオーバー試験を実施した。その結果、140 mg PFS 製剤及び 70 mg PFS 製剤各 1 本を投与したときに対する、210 mg PFS 製剤 1 本を投与したときの、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何最小二乗平均値の比は 0.8~1.25 の範囲内となり、充填量の異なる製剤で同一用量を投与したときの生物学的同等性が確認された。

2.5.2.3 原薬の製造方法の変更による薬物動態への影響（2.7.1.3.1）

[redacted]製剤（製造方法 1）を用いた 20060279 試験と PFS 製剤（製造方法 2）を用いた 20130307 試験における KHK4827 210 mg 単回 SC 投与したときの薬物動態を比較したところ、大きな差異はなかった。更に母集団薬物動態解析では、原薬の製造方法の違いは KHK4827 の薬物動態に影響を与えないことが示された。

以上より、製造方法 1 から製造方法 2 への変更による KHK4827 の薬物動態への影響はほとんどないと判断した。

2.5.2.4 210 mg PFS 製剤を日本人に投与したときの薬物動態の外挿性（2.7.1.3.2）

本申請において、国内臨床試験では 70 mg PFS 製剤及び 140 mg PFS 製剤を使用しており、210 mg PFS 製剤の使用経験はない。しかし、海外臨床試験（20130307 試験）でこれらの充填量の異なる製剤で KHK4827 210 mg を投与したときの生物学的同等性が確認されている（2.5.2.2）。更に、140 mg PFS 製剤を用いた国内臨床試験（4827-001 試験）で KHK4827 210 mg 単回 SC 投与したときと、20130307 試験で 210 mg PFS 製剤 1 本を単回 SC 投与したときの薬物動態には、大きな差異は認められなかった。

これらのことから、210 mg PFS 製剤 1 本で日本人に 210 mg を SC 投与した場合にも、外国人と同様の薬物動態を示すと考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

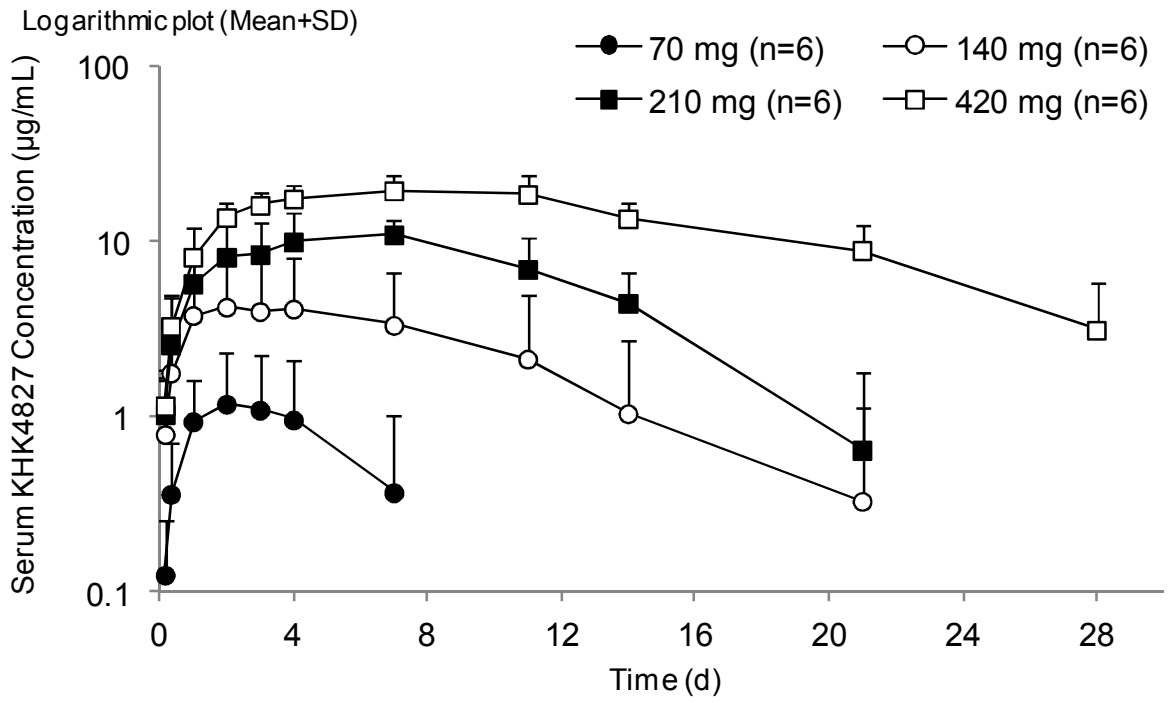
2.5.3.1 薬物動態学的特性

日本人の健康成人男性に、KHK4827 70、140、210 及び 420 mg を単回 SC 投与したとき、血清中 KHK4827 濃度は投与量の増加に伴い上昇した。また、KHK4827 は高濃度では緩徐に、低濃度では速やかに消失する非線形性の体内動態を示した（図 2.5.3.1-1）。t_{max} は 1~7 日（中央値）であり、C_{max} はそれぞれ 1.30±1.10（平均値±標準偏差、以下同様）、4.48±3.99、10.0±4.7 及び 21.6±5.2 µg/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 5.40±6.24、53.2±47.6、119±58 及び 349±80 µg·d/mL であった。70~420 mg の用量範囲において、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は用量比以上に増加した。

KHK4827 は IL-17RA に対する遺伝子組換え完全ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体であり、その消失は標的依存的な消失と細網内皮系による消失から成ると考えられる。前者は抗体と標的タンパク質の特異的な結合によって生じる高親和性低容量の消失過程であり、後者は免疫グロブリンに共通する低親和性高容量の消失過程である（Dirks and Meibohm, 2010）。KHK4827 が低濃度のときは標的依存的な速い消失の寄与が高く、高濃度のときは細網内皮系による遅い消失の寄与が高くなることにより、非線形体内動態を示したと考えられる。

日本人及び外国人を対象として、1 次吸収過程及び線形と非線形の並行する消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルを用いて母集団薬物動態解析を実施した。その結果、k_a 及び F はそれぞれ 0.268 d^{-1} 及び 0.576 であった。V_{ss}（V_1+V_2）は約 6.52 L であり、血漿以外への分布は限定的であることが示された。また、CL、V_{max} 及び K_m はそれぞれ 0.262 L/d、4.62 mg/d 及び 0.02 µg/mL であった。

図2.5.3.1-1 KHK4827 を単回 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（4827-001 試験）



2.5.3.2 薬物動態及び薬力学に関する国内外の類似性（2.7.2.3.3）

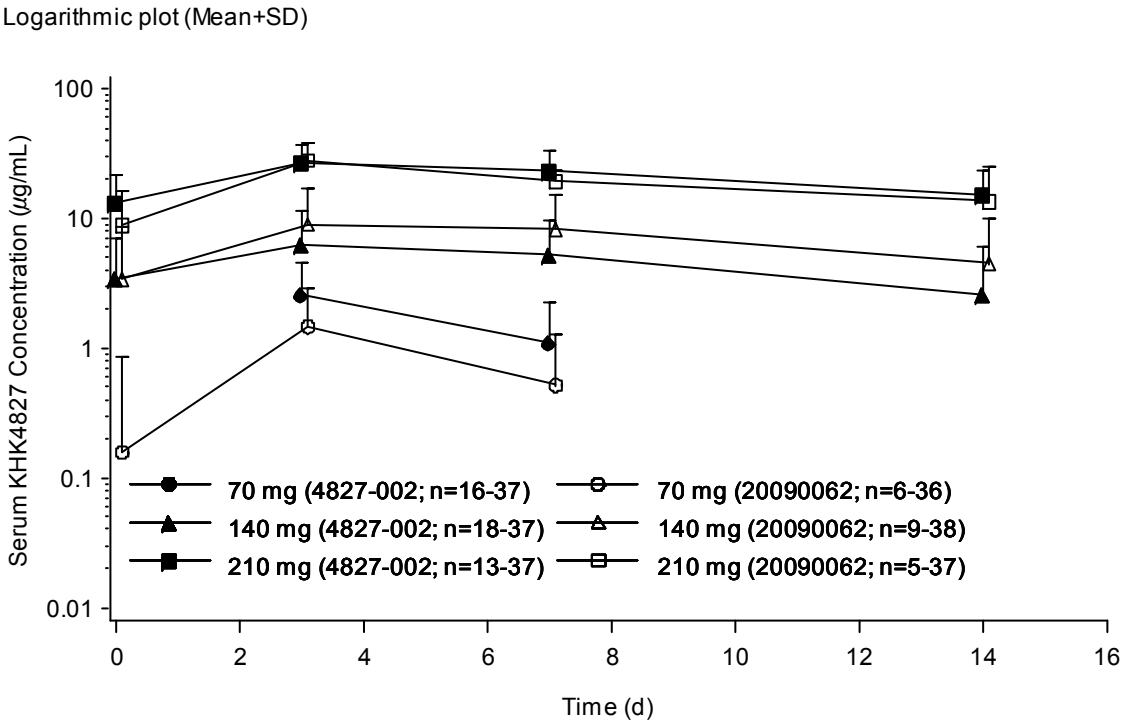
2.5.3.2.1 薬物動態

国内外の第 I 相試験（国内：4827-001 試験、海外：20060279 及び 20120337 試験）の結果を用いて、健康成人に KHK4827 210 mg を単回 IV、並びに 70、140、210 及び 420 mg を単回 SC 投与、局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 140、350 mg を単回 SC 投与したときの薬物動態をそれぞれ比較したところ、健康成人及び局面型皮疹を有する乾癬患者のいずれも日本人と外国人で類似していた。また、国内外の第 II 相臨床試験（国内：4827-002 試験、海外：20090062 試験）の結果を用いて、局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 70、140 及び 210 mg を 2 週までは 1 週間隔、それ以降は 2 週間隔で 8 週まで反復 SC 投与したときの薬物動態を比較したところ、日本人と外国人で類似していた（図 2.5.3.2.1-1）。

一方で、血清中曝露と体重の関係の検討及び母集団薬物動態解析から、日本人と外国人に同じ用量を投与した場合、外国人よりも平均体重が軽い日本人集団において KHK4827 の血清中曝露が高く分布する可能性が示唆されたため、日本人と外国人集団の体重分布の違いがそれぞれの曝露に与える影響をシミュレーションにより検討した。定常状態の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の中央値は日本人の方が外国人よりもやや高いものの、そのばらつきの範囲は日本人と外国人で類似していた。

以上より、KHK4827 の薬物動態は日本人と外国人で類似していると判断した。

図2.5.3.2.1-1 日本人及び外国人の乾癬患者に KHK4827 を反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移（4827-002 及び 20090062 試験）



Time (d) indicates elapsed days from Week 8 administration.

2.5.3.2.2 薬力学

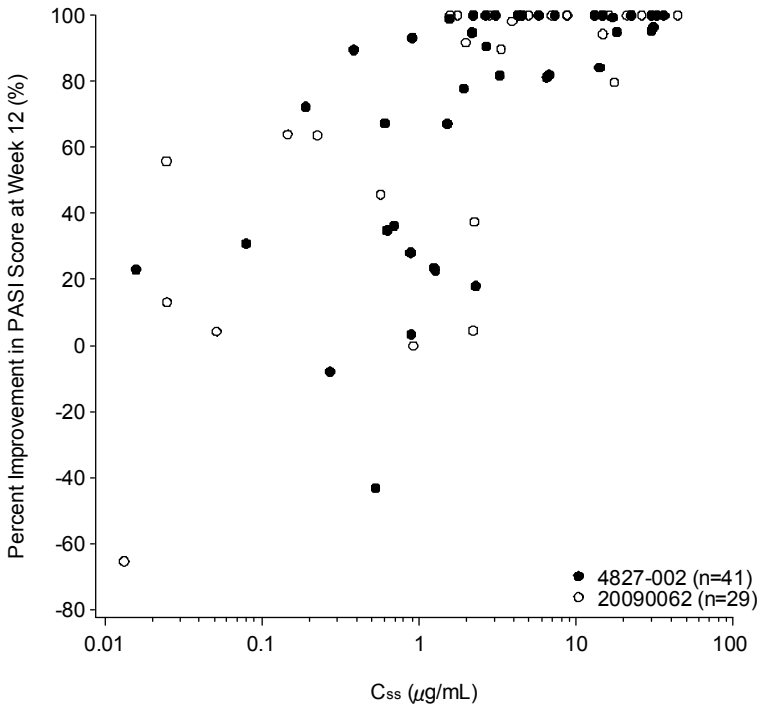
国内外の第 I 相試験（国内：4827-001 試験、海外：20060279 試験）の結果を用いて、健康成人に KHK4827 210 mg を単回 IV、並びに 70、210 及び 420 mg を単回 SC 投与、局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 140、350 mg を単回 SC 投与したときの IL-17 受容体占有率の推移をそれぞれ比較した。その結果、IL-17 受容体占有率は投与 3~8 日目にかけておおむねピークに達し、投与量の増加に伴って受容体が占有されている期間が延長した。また、IL-17 受容体占有率の推移は日本人と外国人で類似していた。

以上より、KHK4827 の薬力学に日本人と外国人の間で大きな差異はないと判断した。

2.5.3.2.3 薬物動態と有効性の関係

国内外の第 II 相臨床試験（国内：4827-002 試験、海外：20090062 試験）における 70、140 及び 210 mg 群の個々の被験者の Week 8~10 の平均血清中 KHK4827 濃度（C_{ss}）と Week 12 の PASI スコア改善率の関係を検討した。濃度依存的に PASI スコア改善率の上昇傾向が認められ、日本人と外国人で C_{ss} と PASI スコア改善率の関係に大きな差異は認められなかった（図 2.5.3.2.3-1）。このことから、KHK4827 の薬物動態と有効性の関係に日本人と外国人の間で大きな差異はないと判断した。

図2.5.3.2.3-1 日本人及び外国人の局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 を反復 SC 投与したときの C_{ss} と Week 12 の PASI スコア改善率の関係（4827-002 及び 20090062 試験）



2.5.3.3 異なる対象被験者間での薬物動態の類似性（2.7.2.3.4）

4827-001 試験の健康成人及び局面型皮疹を有する乾癬患者に KHK4827 140 mg を単回 SC 投与したときの薬物動態を比較したところ、血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max} 及び AUC_{0-t}）は同様であり、薬物動態は類似していると考えられた。

局面型皮疹を有する乾癬患者（4827-002 試験）、並びに膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者（4827-004 試験）に KHK4827 140 mg を 2 週までは 1 週間隔、それ以降は 2 週間隔で 8 週まで反復 SC 投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を比較したところ、その分布はおおむね同様であり、薬物動態に大きな差異はないと考えられた。

以上より、健康成人、局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の薬物動態に顕著な差異はないと考えられた。

2.5.3.4 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

海外第 III 相臨床試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）の Week 12 における血清中 KHK4827 トラフ濃度を用いた検討及び母集団薬物動態解析（5.3.3.5-2）の結果から、体重は KHK4827 の薬物動態に影響を及ぼすことが示された。一方、年齢、性別、人種、ベースライン PASI スコア及び腎機能障害は有意な影響を及ぼさなかった。

2.5.3.5 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因

20110184 試験（2.7.2.2.3.1）において、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に KHK4827 が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に与える影響を検討した結果、KHK4827 とミダゾラムの間には弱い薬物間相互作用が存在したが、ミダゾラムの用量調整が必要となるほどの影響ではないと考えられた。

2.5.3.6 KHK4827 の曝露と有効性の関係

海外第 III 相臨床試験（20120102、20120103 及び 20120104 試験）の結果を用いて、Week 10~12 の平均血清中 KHK4827 濃度（C_{ss}）と Week 12 の PASI スコア改善率の関係を検討した。その結果、C_{ss} が算出可能であった被験者 243 名のうち PASI スコア改善率が 50%以上 75%未満、75%以上 90%未満、90%以上 100%未満及び 100%であった被験者はそれぞれ 13 名、41 名、79 名及び 91 名であり、C_{ss}（中央値（最小値~最大値）、以下同様）はそれぞれ 3.22（0.159~8.71）、4.99（0.315~45.9）、7.50（0.158~44.9）及び 10.7（1.69~64.6） μg/mL であった。濃度依存的に PASI スコア改善率の上昇傾向が認められ、PASI 100 反応を示した被験者の C_{ss} は 1.69 μg/mL 以上であった。

また、国内外の第 II 相臨床試験（4827-002 及び 20090062 試験）でも同様の傾向が認められ、PASI 100 反応を示した被験者の Week 8~10 の C_{ss} は 1.58 μg/mL 以上であった。

2.5.3.7 抗 KHK4827 抗体検査

すべての臨床試験において抗 KHK4827 結合抗体を測定し、抗 KHK4827 結合抗体の産生が確認された場合は抗 KHK4827 中和抗体の測定を実施した。

抗 KHK4827 結合抗体及び抗 KHK4827 中和抗体の測定法を 2.7.1.1.3 に記載し、臨床試験での測定結果を2.5.5.4.7に記載した。

2.5.3.8 QT/QTc 間隔に対する影響

本申請において「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号）」ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験は実施しなかった。

KHK4827 は IL-17RA に対するモノクローナル抗体であり、標的分子への特異性が高く分子量が大きいため、QT 間隔の延長を引き起こすイオンチャネルには作用しないと考えられる。また、

第 I 相試験（20060279 試験）において、QTcF と血清中 KHK4827 濃度（0.05~300 μg/mL）の関連性は認められなかった。

以上より、KHK4827 は心電図への影響や QT 間隔の延長作用は示さないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

KHK4827 の効能・効果として局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を取得するため、ブリッジング戦略に基づき、国内臨床試験成績に加えて海外第 III 相臨床試験成績を主要な有効性及び安全性の評価資料として臨床データパッケージを構築した（図 2.5.1.2.2-1）。

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する有効性は、ブリッジング試験として実施した国内 4827-002 試験及びブリッジング対象試験である海外 20090062 試験の 2 試験、第 III 相二重盲検比較試験としてプラセボ又はプラセボとウステキヌマブを対照に実施した海外 3 試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で評価した。また、長期投与時の有効性は、国内 4827-003 試験及び海外 4 試験（20090403 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で評価した。関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性は、国内 4827-002 試験及び 4827-003 試験の 2 試験、並びに海外 20101227 試験で評価した。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は、国内で実施した 4827-004 試験の 1 試験で評価した。各試験の概略については表 2.5.2.1-1に示した。

2.5.4.1 有効性評価計画

2.5.4.1.1 有効性評価項目

2.5.4.1.1.1 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の局面型皮疹に対する有効性評価

1）用量設定試験

局面型皮疹を有する乾癬を対象疾患として実施した第 II 相用量設定試験における主な有効性評価項目を表 2.5.4.1.1.1-1に示した。国内 4827-002 試験は海外 20090062 試験をブリッジング対象としたブリッジング試験であることから、20090062 試験と同様に Week 12 の PASI スコア改善率を主要有効性評価項目とした。

表2.5.4.1.1.1-1　第 II 相用量設定試験の有効性評価項目

		国内	海外
有効性評価項目	評価時点	4827-002	20090062
PASI スコア改善率	Week 12	◎	◎
PASI 75 反応割合	Week 12	○	○
PASI 50/90/100 反応割合	Week 12	○	○
sPGA 0/1	Week 12	○	○
sPGA 0	Week 12	○	○
BSA 変化量	Week 12	○	○
Patient-reported outcomes（PROs）			
PSI		—	○
SF-36		○	○
DLQI		○	○
PDI		○	—
NAPSI スコア		○	—
PSSI スコア		○	—

◎：主要評価項目、○：副次評価項目
PASI：psoriasis area and severity index、sPGA：static physician's global assessment、BSA：body surface area、
PSI：psoriasis symptoms inventory、SF-36：medical outcomes study（MOS）36-Item short-form health survey、
DLQI：dermatology life quality index、PDI：psoriasis disability index、NAPSI：nail psoriasis severity index、
PSSI：psoriasis scalp severity index

2）第 III 相二重盲検比較試験

局面型皮疹を有する乾癬を対象疾患として実施した第 III 相二重盲検比較試験における主な有効性評価項目を表 2.5.4.1.1.1-2に示した。いずれの試験でも、プラセボ群との比較では Week 12 における PASI 75 反応割合及び sPGA success（sPGA スコアが「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」）を主要評価項目とした。更に、20120103 試験及び 20120104 試験では、ウステキヌマブ群との比較において、210 mg Q2W 群の PASI 100 反応割合及び Weight-Based 群（140 mg Q2W 群で体重が 100 kg 以下であった被験者及び 210 mg Q2W 群で体重が 100 kg 超であった被験者、以下同様）の PASI 100 反応割合を主要評価項目とした。

表2.5.4.1.1.1-2 第 III 相二重盲検比較試験の有効性評価項目

		海外		
有効性評価項目	評価時点	20120102	20120103	20120104
導入期（対プラセボ）				
PASI 75 反応割合	Week 12	◎	◎	◎
sPGA success[a]	Week 12	◎	◎	◎
sPGA success[a] までの期間	Week 12	○	○	○
sPGA 0	Week 12	○	○	○
PASI 100 反応割合	Week 12	○	○	○
PASI 75/90/100 反応までの期間	Week 12	○	○	○
PSI responder[b]	Week 12	○	○	○
導入期（対ウステキヌマブ）				
210 mg 群の PASI 100 反応割合	Week 12	—	◎	◎
Weight-Based 群[c] の PASI 100 反応割合	Week 12	—	◎	◎
140 mg 群の PASI 100 反応割合	Week 12	—	○	○
210 mg 群の PASI 75 反応割合	Week 12	—	○	○
Weight-Based 群[c] の PASI 75 反応割合	Week 12	—	○	○
休薬・再投与期				
sPGA 0	Week 52	○	—	—
PASI 75/90/100 反応割合	Week 52	○	—	—
PASI スコア改善率	Week 12~52	○	—	—
休薬期にプラセボ群に無作為割付けされ、KHK4827 を再投与された被験者における PASI 75/90/100 反応までの期間	—	○	—	—
休薬期にプラセボ群に無作為割付けされ、KHK4827 を再投与された被験者における sPGA 0/1 までの期間	—	○	—	—
維持期				
sPGA success[a]（プラセボとの比較）	Week 52	○	—	—
sPGA success[a]（投与群間の比較）	Week 52	—	○	○
sPGA 0	Week 52	—	○	○
Week 12 に sPGA success[a] であった被験者における Week 52 の sPGA success[a]	—	—	○	○
PASI 100 反応割合	Week 52	○	○	○
PASI 90 反応割合	Week 52	○	—	—
PASI 75 反応割合	Week 52	○	○	○
Patient-reported outcomes（PROs）				
DLQI	各評価時点	○	○	○
EQ-5D	各評価時点	○	—	—
SF-36v2	各評価時点	○	—	—
HADS	各評価時点	○	—	—
PSI	各評価時点	○	○	○
WLQ	各評価時点	—	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目
PASI：psoriasis area and severity index、sPGA：static physician's global assessment、DLQI：dermatology life quality index、
EQ-5D：EuroQol 5-dimension Health Questionnaire©、
SF-36v2：medical outcomes study（MOS）36-Item short-form health survey version 2、HADS：Hospital anxiety and depression scale、
PSI：psoriasis symptoms inventory、WLQ：work limitations questionnaire
a：sPGA スコアが「0（解消）又は 1（ほぼ解消）」を sPGA success と定義した。
b：すべての項目が 1 点以下で、合計が 8 点以下を PSI responder と定義した。
c：140 mg Q2W 群で体重が 100 kg 以下であった被験者及び 210 mg Q2W 群で体重が 100 kg 超であった被験者を Weight-Based 群とした。

第 III 相臨床試験の全 3 試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）では、同一バージョンの sPGA を使用した。今回の第 III 相臨床試験で使用した sPGA は皮膚病変全体につい

て浸潤／肥厚、紅斑、鱗屑／落屑の各徴候及び 3 つの徴候のスコアの重症度に基づいて、評価者が包括的に評価し、0（解消）から 5（極めて重度）の sPGA スコアを算出した。この sPGA による評価では、各被験者の項目別スコアを平均化せずに、各徴候のスコアがすべて「0」の場合に sPGA スコア「0」と定義した。したがって、sPGA スコアが「0」の場合、乾癬徴候の完全な解消（疾患病変が認められないこと）を示している。

Week 12 時点における PASI 100 反応は、プラセボ対照の重要な副次評価項目、ウステキヌマブ対照の主要評価項目に設定された。QOL に相関するとされる PASI 90 反応以上の改善は臨床的に重要で、PASI 100 反応は乾癬症状の完全な消失を示す指標であり、明確な評価を得ることができることから、海外第 III 相臨床試験における重要な評価項目として設定した。

3）長期投与試験

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）を対象疾患として実施した長期投与試験における有効性評価項目を表 2.5.4.1.1.1-3に示した。

表2.5.4.1.1.1-3　長期投与試験の有効性評価項目

	国内	海外
有効性評価項目	4827-003	20090403
PASI スコア改善率	○	○
PASI 50/75/90/100 反応割合	○	○
sPGA 0/1	○	○
sPGA 0	○	○
BSA 変化量	○	○
Patient-reported outcomes（PROs）		
SF-36	○	○
DLQI	○	○
PDI	○	—
NAPSI スコア	○	—
PSSI スコア	○	—

PASI：psoriasis area and severity index、sPGA：static physician's global assessment、BSA：body surface area、
SF-36：medical outcomes study（MOS）36-Item short-form health survey、DLQI：dermatology life quality index、
PDI：psoriasis disability index、NAPSI：nail psoriasis severity index、PSSI：psoriasis scalp severity index

2.5.4.1.1.2　関節症性乾癬の関節症状に対する有効性評価

海外 20101227 試験及び国内 3 試験（4827-002 試験、4827-003 試験、4827-004 試験）で、いずれも関節症性乾癬の分類基準（CASPAR）で 3 点以上の関節症性乾癬と診断された被験者を対象に、American College of Rheumatology（ACR）反応を指標として関節症状を評価した。関節症性乾癬に対する有効性を検討する目的で計画された 20101227 試験は、関節症状に対する選択基準として CASPAR 分類のほか、「圧痛関節 3 ヵ所以上及び腫脹関節 3 ヵ所以上」、「6 ヵ月以上関節症性乾癬の診断を受けている患者」を設け、それらの基準を満たした患者を対象とした。なお、関節症性乾癬患者も組入れ対象としていた 4827-004 試験では、関節症性乾癬と診断された被験者が 1 名いたものの、ベースライン時の症状からその後の関節症状の評価対象とならなかった（2.7.6.15）。

関節症性乾癬の関節症状に関する主な有効性評価項目を表 2.5.4.1.1.2-1に示した。

表2.5.4.1.1.2-1　関節症状に関する有効性評価項目

有効性評価項目	評価時点	国内			海外
		4827-002	4827-003	4827-004	20101227
ACR 20	Week 12	○	—	—	◎
ACR 50/70	Week 12	○	—	—	○
ACR 各評価項目	Week 12	○	—	—	○
CDAI スコア	Week 12	—	—	—	○
DAS28	Week 12	—	—	—	○
指趾炎の有無	Week 12	—	—	—	○
leeds 腱付着部炎指数	Week 12	—	—	—	○
ACR 20/50/70	各評価時点	—	○	○	○
強直性脊椎炎疾患活動性指標（BASDAI）	各評価時点	—	—	—	○
PSI	各評価時点	—	—	—	○
SF-36	各評価時点	○	○	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目
CDAI：Clinical Disease Activity Index、DAS28：Disease Activity Score with a 28 joint count、
BASDAI：Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index、PSI：psoriasis symptoms inventory、
SF-36：medical outcomes study（MOS）36-Item short-form health survey

2.5.4.1.1.3　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性評価

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象として実施した国内 4827-004 試験における有効性評価項目を表 2.5.4.1.1.3-1に示した。

本治験の対象疾患である膿疱性乾癬や乾癬性紅皮症は全身性炎症反応症候群であり、皮膚症状のみでなく多様な症状及び合併症が存在することから、有効性の主要評価項目はいずれの疾患でも全般改善度とした。全般改善度は、単に皮膚症状や関節症状等、本治験で規定した乾癬所見のみでなく、全身症状を考慮し、有効性評価を行う治験責任医師等が主観的に評価するものとした。

表2.5.4.1.1.3-1　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に関する有効性評価項目

有効性評価項目	4827-004	
	膿疱性乾癬	乾癬性紅皮症
全般改善度	◎	◎
PASI スコア改善率	○	○
sPGA 0/1	—	○
sPGA 0	—	○
BSA 変化量	—	○
膿疱の程度スコア	○	—
NAPSI スコア	○	○
PSSI スコア	○	○
SF-36	○	○
DLQI	○	○
PDI	○	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目
PASI：psoriasis area and severity index、sPGA：static physician's global assessment、BSA：body surface area、
NAPSI：nail psoriasis severity index、PSSI：psoriasis scalp severity index、
SF-36：medical outcomes study（MOS）36-Item short-form health survey、DLQI：dermatology life quality index、
PDI：psoriasis disability index

2.5.4.1.2 有効性の解析

適応症別に、各試験の主要評価項目の解析方法を示した。海外第 III 相臨床試験については、主要な結果として用いた併合解析方法も併せて示した。

2.5.4.1.2.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

1）用量設定試験

4827-002 試験及び 20090062 試験ともに、有効性の主たる解析対象は FAS とした。

【主要評価項目：Week 12 における PASI スコア改善率】

4827-002 試験

Week 12 における PASI スコア改善率について投与群別に基本統計量を算出した。投与群を因子とした分散分析により、投与群ごとの平均値とその 95%信頼区間（CI）を算出した。また、KHK4827 70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群のそれぞれについて、プラセボ群に対する平均値の差とその 95%CI を算出した。主たる解析として、投与群間に単調増加を仮定し、Williams 検定を用いて、どの用量以上の投与群でプラセボ群に比し有意差があるのかを検討した（片側有意水準 0.025）。

20090062 試験

Week 12 における PASI スコア改善率について、ベースライン時の BMI 及び PASI を共変量とし、順序制約のある推論のもとで、多重検定手順を用いた ANCOVA による傾向検定を主要解析として実施した。統計的検定はすべて片側有意水準 0.025 とした。

2）第 III 相二重盲検比較試験

（1）事前に計画した解析

海外第 III 相臨床試験では、Week 12 までの有効性評価項目（主要評価項目、副次評価項目、探索的評価項目）のすべてを FAS で解析した。また、被験者の解析は、実際に投与された薬剤にかかわらず、無作為割付けされた投与群で実施した。

20120102 試験

主要評価項目である Week 12 における sPGA 0/1 及び PASI 75 の 210 mg Q2W 群とプラセボ群との比較は、両側有意水準 0.05 で同時に検定した。両主要評価項目における 210 mg Q2W 群の帰無仮説が棄却された場合は、主要評価項目における 140 mg Q2W 群とプラセボ群との比較を両側有意水準 0.05 で同時に検定した。主要評価項目のいずれかで仮説が棄却されない場合は、その後の主な副次評価項目の検定は実施しないこととした。

20120103 試験及び 20120104 試験

試験あたりの第 1 種の過誤の確率を両側 0.05 に維持するために、Week 12 における主要評価項目及び主な副次評価項目について、プラセボ群との比較は両側有意水準 0.01、ウステキヌマブ群との比較は両側有意水準 0.04 で、並列型及び逐次検定手順を用いて検討した。プラセボ及びウステキヌマブとのいずれの一連の検定においても、まずは主要評価項目の検定を実施し、主要評価項目のいずれかで帰無仮説が棄却されなかった場合、その群においてはその後の主な副次評価項目に関する検定を実施しないこととした。すべての主要評価項目で帰無仮説が棄却された場合は、プラセボとの比較は両側 0.01、ウステキヌマブとの比較は両側 0.04 の有意水準で、主な副次評価項目の検定を実施した。

維持期の評価項目（Week 52 における sPGA 0/1）については、Week 12 における主要評価項目及び副次評価項目とは独立して、両側 0.05 の有意水準で、以下の順序に従って逐次検定した。

- 210 mg Q2W vs 140 mg Q8W
- 140 mg Q2W vs 140 mg Q8W
- 210 mg Q2W vs 140 mg Q4W
- 140 mg Q2W vs 140 mg Q4W
- 210 mg Q2W vs 140 mg Q2W

（2）併合解析

併合解析は、海外第 III 相臨床試験の 3 試験の試験結果の異質性の評価が可能となること、個々の試験の結果を支持する重要な比較結果が得られることから実施することとした。海外第 III 相臨床試験 3 試験における有効性データ及び有効性の併合評価の主たる目的を達成するために、以下のとおり併合した。

- 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験：
  Week 12 までの有効性データを、KHK4827 の導入期（12 週間）の評価に用いた。
- 20120103 試験、20120104 試験：
  ベースラインからデータカットオフ日までの有効性データ（Week 52 まで及び Week 52 以降のデータ）を、KHK4827 の効果の持続、レスキュー投与の効果、長期投与の有効性に関する評価に用いた。

有効性の併合解析のための評価項目を表 2.5.4.1.2.1-1に示した。いずれも臨床的に重要な評価項目であり、各試験で評価された項目と同様である。しかし、併合解析では、多重性を考慮した補正は行わず、逐次検定は実施しなかった。

併合解析における評価項目は、個々の試験での定義と同様とした。併合解析では評価項目として新たに「Composite clearance」を設けた。「Composite clearance」とは、被験者の状態が PASI 100 及び sPGA 0 を同時に達成している場合と定義した。

解析方法は、有効性評価項目が連続量か二値変数かに基づいた。表 2.5.4.1.2.1-1以外の詳細については併合解析の統計解析計画書に示した（5.3.5.3-2）。

表2.5.4.1.2.1-1 有効性の併合解析における解析手法（臨床的及び PRO 評価項目）

評価項目	解析及び対応する共変量[a]
導入期（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験） プラセボとの比較、KHK4827 の投与群間の比較	
Week 12 における PASI 75	PASI スコアのベースライン値（≤中央値、>中央値）を共変量とした CMH 検定
Week 12 における sPGA success	sPGA のベースライン値（sPGA=3、4、5）を共変量とした CMH 検定
Week 12 における PASI 100	PASI 75 と同様
Week 12 における sPGA of 0	sPGA success と同様
Week 12 における Composite clearance	PASI スコアのベースライン値（≤中央値、>中央値）、sPGA のベースライン値（sPGA=3、4、5）それぞれを共変量とした CMH 検定（異なるモデル）
Week 12 における PSI responder	PSI 合計スコアのベースライン値（≤中央値、>中央値）を共変量とした CMH 検定
導入期（20120103 試験及び 20120104 試験） ウステキヌマブとの比較	
Week 12 における PASI 100 Week 12 における sPGA of 0 Week 12 における Composite clearance Week 12 における PASI 75 Week 12 における sPGA success	上記のプラセボ比較での解析と同様
維持期（20120103 試験及び 20120104 試験） KHK4827 投与群間の比較	
Week 52 における sPGA success	導入期に無作為割付けされた投与群、Week 12 の体重（≤100 kg、>100 kg）、Week 12 の sPGA（0、≥1）及び試験を層別因子とした CMH 検定
Week 52（20120103 試験及び 20120104 試験） 維持用量間の比較[b]	
Week 52 における PASI 100	体重のベースライン値（≤100 kg、>100 kg）、生物学的製剤の使用歴（有、無）、地域及び試験を層別因子、PASI スコアのベースライン値（≤中央値、>中央値）を共変量とした CMH 検定
Week 52 における PASI 75	PASI 100 と同様

a：本解析では、ベースラインの体重、前治療としての生物学的製剤の使用、地域、アウトカム指標における二値のベースライン（連続変数においては≤中央値、>中央値、sPGA 関連評価項目においてはベースライン sPGA が 3、4 又は 5 の場合、カテゴリカル変数として補正）、及び試験を層別因子とした。

b: 本解析に含まれる対象は、初回に 140 mg Q2W に割り付けられ Week 12 に 140 mg Q2W に再割付けされた被験者、初回に 210 mg Q2W に割り付けられ Week 12 に 210 mg Q2W に再割付けされた被験者、ベースライン時にウステキヌマブに割り付けられて Week 12 に維持期に移行したすべての被験者とした。したがって、Week 12 より前に中止した被験者は含まない。

【追加解析】

有効性及び安全性の併合データで 2 つの追加解析を事前に計画した。これらの追加解析は、「Complete clearance の臨床的意義」及び「weight-based dosing analysis（体重別投与の解析）」として、詳細を併合解析の統計解析計画書に示した（5.3.5.3-4、5.3.5.3-5）。

【部分集団解析】

併合解析データでの部分集団解析を実施した。併合データでの部分集団解析の対象とした評価項目を表 2.5.4.1.2.1-2に示した。

表2.5.4.1.2.1-2 部分集団解析の対象とした評価項目

有効性評価項目	プラセボ比較	ウステキヌマブ比較	KHK4827 用量群間比較
導入期			
Week 12 における PASI 75	○	○	—
Week 12 における sPGA success	○	○	—
Week 12 における PASI 100	○	○	—
Week 12 における sPGA 0	○	○	—
Week 12 における Composite clearance	○	○	—
Week 12 における PSI responder	○	—	—
維持期 [a]			
Week 52 における sPGA success	—	—	○
Week 52 における PASI 100	—	—	○
Week 52 における sPGA 0	—	—	○
Week 52 における Composite clearance	—	—	○
Week 52 における PASI 90	—	—	○
Week 52 における PASI 75	—	—	○

a : 維持期の評価項目のうち「Week 52 における sPGA success」以外の評価項目については、ベースラインの体重別（100 kg 以下、100 kg 超）部分集団解析のみの対象とした。

これらの評価項目について、以下の部分集団で検討した。

- 人口統計（ベースライン時）
  - 体重（≤100 kg、>100 kg）
  - 地域（カナダ、欧州（オーストラリアを含む）、米国）
  - 性別（男性、女性）
  - 年齢（<65 歳、≥65 歳）
  - 人種（白人、非白人（海外第 III 相臨床試験の 3 試験では白人が大多数であったため、他の人種をまとめて「非白人」とした））
- 疾患背景（ベースライン時）
  - PASI スコア（≤中央値、>中央値）
  - 関節症性乾癬歴（有、無）
  - 罹病期間（≤中央値、>中央値）
  - Week 12 における sPGA success responder（有、無）
- 併用及び前治療
  - 全身療法又は光線療法歴（有、無）
  - 乾癬治療における生物学的製剤の使用経験（有、無）
  - 乾癬治療における生物学的製剤の不応（有、無）
  - 全身製剤の不応又は全身製剤の禁忌（有、無）
  - 乾癬に対する局所療法の併用（有、無）
  - 局所療法の併用（有、無）
- 抗 KHK4827 抗体（陽性、陰性）

3）長期投与試験

4827-003 試験及び 20090403 試験ともに継続投与試験であり、4827-003 試験では 4827-002 試験の治験薬投与開始時、20090403 試験では 20090062 試験の治験薬投与開始時を主たるベースラインとして解析した。

4827-003 試験

PASI スコア改善率について、投与群、評価時点別に基本統計量を算出した。PASI 50/75/90/100 反応、sPGA について、それぞれ被験者数及び割合を投与群別、評価時点別に算出した。また、BSA 変化量について、投与群別、評価時点別に基本統計量を算出した。

20090403 試験

PASI 50/75/90/100、PASI スコア改善率、BSA 及び sPGA について経時的に評価した。実測値の基本統計量は投与群及び来院ごとに示した。

4）国内追加解析

国内の臨床試験の主要な評価項目の結果は、各試験で実施した解析結果により示した。更に、それらの結果に加えて、海外第 III 相臨床試験で検討された項目を考慮し、4827-002 試験及び 4827-003 試験の 2 試験について「Composite clearance」（被験者の状態が同時に PASI 100 及び sPGA 0 である場合）の評価、4827-002 試験、4827-003 試験、4827-004 試験の 3 試験について「DLQI」（DLQI 0、DLQI 0 又は 1、DLQI のベースラインから 5 点以上の改善（DLQI responder））の評価に関する追加解析を実施した。

更に、体重に基づく投与量の検討を 4827-002 試験及び 4827-003 試験を対象に実施した。検討した評価項目は PASI スコア改善率（%）、PASI 75/90/100、sPGA success、sPGA 0 で、いずれも 4827-002 試験では Week 12、4827-003 試験では Week 52 の評価を対象とした。最も低い体重区分を 60 kg 以下、最も高い体重区分を 100 kg 超とした 10 kg ごとの 6 区分、及び海外併合データの解析と同様に 70 kg 以下又は 70 kg 超の 2 区分で、各評価項目についてそれぞれ検討した。

また、自己投与に関する有効性評価について、4827-003 試験で自己投与された被験者を対象に、自己投与開始時の評価をベースラインとして、自己投与開始後の各時点の PASI 75/90/100 反応割合を算出した。

【部分集団解析】

部分集団解析として、各試験で検討した PASI スコア改善率（%）に加えて、PASI 75/90/100、sPGA success、sPGA 0 を検討した。

4827-002 試験及び 4827-003 試験について、以下の部分集団について検討した。

- 人口統計（ベースライン時）
  - 体重（≤60 kg、>60~70 kg、>70~80 kg、>80~90 kg、>90~100 kg、>100 kg の 6 区分並びに ≤70 kg、>70 kg）
  - 性別（男性、女性）
  - 年齢（<65 歳、≥65 歳）
- 疾患背景（ベースライン時）
  - PASI スコア（≤中央値、>中央値）
  - 関節症性乾癬歴（有、無）
  - 罹病期間（≤中央値、>中央値）
- 併用及び前治療
  - 全身療法又は光線療法歴（有、無）
  - 乾癬治療における生物学的製剤の使用経験（有、無）
  - 乾癬治療における生物学的製剤の不応（有、無）
  - 全身製剤の不応（有、無）

2.5.4.1.2.2 関節症性乾癬

20101227 試験の有効性の主たる解析対象は FAS とした。4827-002 試験及び 4827-003 試験では、いずれも FAS のうち 4827-002 試験の事前検査時に CASPAR 分類にて関節症性乾癬と診断された被験者（ベースライン時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のどちらか（又は両方）が 0 の被験者は除く）を対象として解析した。

【主要評価項目：Week 12 における ACR 20】

20101227 試験

ACR 20 は、体重のベースライン値（≤100 kg、>100 kg）及び生物学的製剤の先行使用歴（有／無）により層別し、CMH 検定を用いて高用量投与群及びプラセボ群の間で検定を実施した。逐次検定法により、一連の検定による第 1 種過誤の確率を両側 0.05 に維持した。

4827-002 試験及び 4827-003 試験

4827-002 試験：Week 12 における ACR 20/50/70 の達成被験者数及び割合を投与群別に算出した。

4827-003 試験：ACR 20/50/70 の達成被験者数及び割合を投与群、評価時点別に算出した。

2.5.4.1.2.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

4827-004 試験の有効性の主たる解析対象は FAS とした。

【主要評価項目】

全般改善度

各評価時点の全般改善度について、被験者数及び割合を算出した。加えて、「改善」以上の被験者数及び割合も算出した。原疾患別に同様の集計を実施した。

2.5.4.2 海外臨床データの外挿

KHK4827 の効能・効果及び用法・用量を検討するため、局面型皮疹を有する乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象として実施した 9 試験の結果を適応症別に評価した。適応症別の結果に先立ち、海外臨床データの外挿可能性を評価するため、ICH E5 ガイドラインに準じて作成された「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日、医薬審第 672 号）に基づき、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の類似性を検討した結果、KHK4827 は内因性及び外因性民族的要因による影響は受けにくいと考えられた（2.7.3.3 1）、2））。また、本申請では ICH E5 ガイドラインに基づくブリッジングデータパッケージとして、国内及び海外の臨床試験成績を併せて臨床データパッケージを構成した。ブリッジング戦略に基づき実施した国内 4827-002 試験（ブリッジング試験）及び海外 20090062 試験（ブリッジング対象試験）について、2 試験の結果の比較を以下に示した。

ブリッジング試験及びブリッジング対象試験との比較

1）試験対象集団の比較

対象はいずれも「6 ヵ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者」とした。年齢は 4827-002 試験が 20 歳以上 70 歳以下であるのに対し、20090062 試験が 18 歳以上 70 歳以下であった。その他、2 試験で同様の選択・除外基準を設けた。

（1）被験者の内訳

4827-002 試験では、プラセボ群 38 名、KHK4827 70 mg Q2W 群 39 名、140 mg Q2W 群 37 名、210 mg Q2W 群 37 名が無作為に割り付けられ、すべての被験者に治験薬が投与された。一方、20090062 試験ではプラセボ群 38 名、KHK4827 70 mg Q2W 群 39 名、140 mg Q2W 群 39 名、210 mg Q2W 群 40 名が無作為に割り付けられ、それぞれ 37 名、38 名、39 名、40 名に治験薬が投与された。

治験薬投与開始後、4827-002 試験ではプラセボ群 4 名（10.5%）及び 70 mg Q2W 群 2 名（5.1%）が治験を中止したため、プラセボ群 34 名（89.5%）、70 mg Q2W 群 37 名（94.9%）、140 mg Q2W 群 37 名（100%）、210 mg Q2W 群 37 名（100%）が Week 12 を完了した。また、20090062 試験ではプラセボ群 6 名（15.8%）、70 mg Q2W 群 2 名（5.1%）、140 mg Q2W 群 1 名（2.6%）、210 mg Q2W 群 3 名（7.5%）が治験を中止したため、それぞれプラセボ群 32 名（84.2%）、70 mg Q2W 群 37 名（94.9%）、140 mg Q2W 群 38 名（97.4%）、210 mg Q2W 群 37 名（92.5%）が治験を完了した。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

性別は、4827-002 試験及び 20090062 試験の順（以下同様）に、男性が 71.1~87.2%及び 56.4~71.8%であり、4827-002 試験で男性比率が高い傾向にあった。年齢は 43.4~46.6 歳（平均値、以下同様）及び 41.8~44.0 歳と同様であったが、65 歳以上の割合が 7.7~10.8%及び 2.5~7.9%と 4827-002 試験で高い傾向にあった。身長（中央値）、体重（中央値）、BMI（平均値）はそれぞれ 166.3~168.9 cm、71.5~75.0 kg、26.02~27.54 kg/m^2、及び 170.0~176.3 cm、86.7~93.2 kg、29.30~30.82 kg/m^2 であり、いずれも 20090062 試験で高く、体重 100 kg 超の被験者割合が 2.6~15.4%及び 18.4~35.9%と

20090062 試験で高かった。関節症性乾癬と診断された被験者は 24 名（15.9%）及び 38 名（24.4%）であり、20090062 試験で多かった。

疾患に関して、乾癬の罹患期間は 13.3~16.9 年及び 17.1~20.7 年と、20090062 試験で長い傾向にあった。前治療に関して、生物学的製剤の使用歴ありの被験者の割合は 7.9~13.5%及び 25.6~40.0%と 20090062 試験で高かった。PASI スコアは 24.0~28.5 及び 18.8~20.6、BSA は 37.8~43.7%及び 23.5~25.0%と、いずれも 4827-002 試験で高い傾向にあった。

以上のように、4827-002 試験と 20090062 試験の被験者背景の比較において、男女比、体重、身長、乾癬の罹患期間、生物学的製剤の使用歴、PASI スコア、BSA に若干の差が認められたが、いずれも大きな差ではなく、試験結果に影響を及ぼすものではないと考えられた。

2）有効性の類似性

4827-002 試験（ブリッジング試験）及び 20090062 試験（ブリッジング対象試験）において、有効性に関するブリッジング成立要件として、Week 12 における PASI スコア改善率で比較した。具体的には、4827-002 試験でのプラセボ群に対する KHK4827 群の有効性を検証した上で、20090062 試験成績と併せて図示し、用量反応関係が視覚的に類似しているかどうかを検討した。

（1）主要評価項目の比較

4827-002 試験及び 20090062 試験では、いずれも主要評価項目は Week 12 の PASI スコア改善率とした。Week 12 における PASI スコア改善率について投与群別に基本統計量を算出した。PASI スコア改善率の平均値を 95%CI とともに図 2.5.4.2-1に示した。

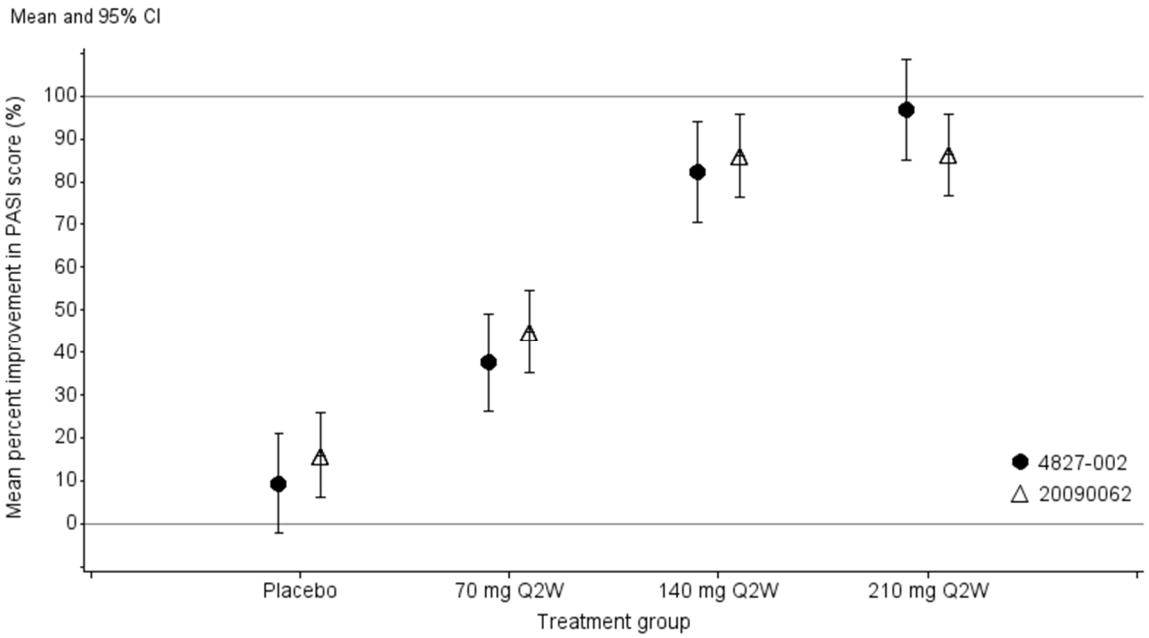
4827-002 試験では、Week 12 における PASI スコア改善率は、プラセボ群では 9.43±45.44%（平均値±標準偏差、以下同様）、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ、37.68±46.81%、82.23±28.14%、96.76±7.38%であり、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して有意に高かった（$p<0.001$）（2.7.6.7）。

20090062 試験では、Week 12 における PASI スコア改善率は、プラセボ群では 15.98±26.96%であり、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群でそれぞれ、45.05±41.73%、85.93±22.46%、86.29±27.62%であった。

また、PASI スコア改善率の平均値を 95%CI とともに図示したところ、プラセボ群、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群のいずれにおいても、Week 12 における PASI スコア改善率の平均値に試験間で顕著な差は認められず、95%CI は重なっていた。

以上のように、4827-002 試験では、Week 12 における PASI スコア改善率を指標とした、プラセボ群に対する各 KHK4827 群の有効性が検証された。更に、4827-002 試験と 20090062 試験における用量反応関係が類似していることが示された。これらの結果から、ブリッジング試験である 4827-002 試験の有効性はブリッジング対象試験である 20090062 試験と類似していることが示された。

図2.5.4.2-1 Week 12 における PASI スコア改善率（BVCF）（Mean and 95%CI）（4827-002 試験、20090062 試験）



95%CI (Confidence Interval) is based on an ANOVA model.
Baseline value carried forward (BVCF) is used to impute missing data.

また、PASI スコア改善率について、4827-002 試験及び 20090062 試験ごとに、人口統計学的特性別、ベースライン時の疾患特性別、前治療及び併用療法の有無別に部分集団解析を実施した（5.3.5.3-8）。その結果、両試験ともに、いずれの部分集団においても、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して高い PASI スコア改善率を示した。部分集団解析で検討した結果では、体重については 100 kg 超の被験者で KHK4827 の有効性が低くなる傾向が認められた。今回、体重 100 kg 超の被験者の割合は 4827-002 試験に比べて 20090062 試験で高かったものの、試験全体に影響するほどの差異ではなく、主要評価項目とした PASI スコア改善率は 2 試験で同様の結果が得られた。

3）安全性の類似性（2.7.4.2.1）

4827-002 試験と 20090062 試験における有害事象及び副作用の発現状況に顕著な差は認められなかった。また、事象別の比較においても、4827-002 試験と 20090062 試験で発現割合が大きく異なる有害事象及び副作用は認められなかった。このことから、両試験における安全性プロファイルの類似性が確認された。

4）薬物動態（2.7.2.3.3）

4827-002 試験と 20090062 試験において、KHK4827 を 2 週間ごとに反復 SC 投与したときの血清中 KHK4827 濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた。このことから、両試験における KHK4827 の薬物動態の類似性が確認された。

5）結論

4827-002 試験及び 20090062 試験の試験結果より、4827-002 試験においてプラセボ群に対する KHK4827 群の有効性が検証されたこと、かつ 2 試験の有効性及び安全性プロファイルの類似性が確認されたことから、ブリッジングが成立したと判断した。

上述したように、KHK4827 は内因性及び外因性民族的要因による影響は受けにくいと考えられること、並びにブリッジング戦略で実施したブリッジング試験とブリッジング対象試験の有効性及び安全性プロファイルの類似性が確認されたことからブリッジングが成立したと判断でき、海外臨床データを日本人に外挿し、国内申請における臨床データパッケージに含めることは可能と考えた。

2.5.4.3 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性

2.5.4.3.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

2.5.4.3.1.1 第 III 相二重盲検比較試験（2.7.3.3.1.1.1）

1）被験者の内訳

導入期において、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験、3 試験併合の順（以下、同様）に、それぞれ 661 名、1831 名、1881 名、4373 名が無作為割付けされた。そのうち、治験薬投与が開始されたのは、それぞれ 661 名（100%）、1828 名（99.8%）、1874 名（99.6%）、4363 名（99.8%）であり、導入期を完了した被験者は、それぞれ 633 名（95.8%）、1776 名（97.0%）、1816 名（96.5%）、4225 名（96.6%）であった。

20120102 試験では、導入期を完了した 633 名のうち、628 名が休薬／再投与期に移行し、そのうち 283 名が再度無作為に割り付けられ、治験薬が投与された。休薬／再投与期で再割付けの対象とならなかった残りの 345 名のうち、344 名に 210 mg が 2 週に 1 回 SC 投与された。休薬／再投与期を完了した被験者は、再割付けされた被験者で 127 名（44.9%）、再割付けされずに 210 mg を投与した被験者では 288 名（83.5%）であった。

維持期において、20120103 試験、20120104 試験、2 試験併合の順（以下、同様）に、それぞれ 1758 名（99.9%）、1791 名（99.6%）、2955 名（99.7%）に治験薬が投与され、それぞれ 852 名（48.4%）、906 名（50.4%）、1209 名（40.8%）が維持期を完了した。各試験で Week 52 までに効果不十分により約半数の被験者がレスキュー投与期に移行しており、2 試験併合で 1660 名（56.0%）がレスキュー投与期に移行した。なお、Week 52 までにレスキュー投与に移行した被験者の割合が高かった投与群は、140 mg Q8W 群及び 140 mg Q4W 群で、それぞれ 88.6%及び 83.0%であった。一方、140 mg Q2W 群、210 mg Q2W 群、ウステキヌマブ群はそれぞれ 47.4%、29.7%、46.3%であった。

治験薬投与後に中止した被験者では、導入期（3 試験）及び維持期（20120103 試験及び 20120104 試験）では「同意撤回」による中止が最も多く、それぞれの期全体で 1.2%及び 1.1%であった。

3 試験併合の 4373 名のうち、導入期での割付けはプラセボ群が 844 名、ウステキヌマブ群（20120103 試験及び 20120104 試験のみ、以下同様）が 613 名、KHK4827 140 mg Q2W 群が 1458 名、KHK4827 210 mg Q2W 群が 1458 名であった。維持期では、KHK4827 210 mg Q2W 群が 803 名（3 試験で割付け対象外であった被験者）、ウステキヌマブ群が 590 名、20120103 試験及び 20120104 試験での再割付け群として、140 mg Q8W 群が 342 名、140 mg Q4W 群が 676 名、140 mg Q2W 群が 680 名、210 mg Q2W 群が 676 名の計 2374 名が KHK4827 群に割り付けられ、2366 名に KHK4827 が投与された。そのうち、導入期及び維持期にいずれも 140 mg Q2W で投与された群（140 mg Q2W/140 mg Q2W 群）は 337 名（14.2%）、同様にいずれも 210 mg Q2W で投与された群（210 mg Q2W/210 mg Q2W 群）は 339 名（14.3%）であった。

20120103 試験及び 20120104 試験での再割付け群のうち、効果不十分でレスキュー投与期に移行し KHK4827 が投与された被験者は 1343 名であった。

維持期の 3 試験併合で、導入期の割付けでプラセボ群とされた 803 名は再割付けせずに 210 mg Q2W 群に移行し、そのうち 801 名に KHK4827 が 210 mg Q2W で投与された。

Week 52 以降の長期投与期に移行した被験者は、3 試験併合で 3815 名であった。

2）人口統計学的及び他の基準値の特性

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性は、3 試験でほぼ共通していた。各試験各投与群での性別では男性が 66~74%と多く、乾癬の罹病期間の平均値は 17.0~20.7 年であった。中等症～重症の乾癬患者を対象とした試験に一般的な被験者の特徴及び疾患特性を有し、各投与群間でも大きな差異はなかった。また、併合解析における人口統計学的及び他の基準値の特性の群間での比較結果は、各試験間の比較結果と一貫していた。

20120103 試験及び 20120104 試験の維持期に移行した被験者について、Week 12 における人口統計学的及び他の基準値の特性は、各試験のベースラインでの結果と同様であった。また、併合解析でも、維持期（20120103 試験及び 20120104 試験）に移行した被験者の Week 12 における人口統計学的及び他の基準値の特性は各試験のベースラインでの結果と同様であった。

20120102 試験での休薬期を評価した被験者での Week 12 における人口統計学的及び他の基準値の特性は、ベースラインでの結果と同様であった。

乾癬に対する前治療歴について、乾癬に対する前治療歴のある被験者割合は、3 試験の各試験各投与群別で 88.1~96.0%であった。そのうち、全身療法又は光線療法歴のある被験者割合は 65.4~82.7%であった。生物学的製剤の使用歴では、使用したことのある被験者割合は、20120102 試験で 45.2~47.3%、他の 2 試験では 24.0~29.3%であり、20120102 試験で使用歴ありの割合が高かった。また、生物学的製剤不応の被験者割合についても、20120102 試験で 16.9~19.8%、他の 2 試験では 2.9~13.9%と 20120102 試験で高かった。

併合解析での乾癬に対する前治療歴について、導入期プラセボ比較対象集団及び導入期ウステキヌマブ比較対象集団を対象とした結果では、各試験での結果と一致しており、KHK4827 群とプラセボ群、KHK4827 群とウステキヌマブ群との間で差異は認められなかった。導入期プラセボ比較対象集団の 3386 名（90.1%）及び導入期ウステキヌマブ比較対象集団の 555 名（90.5%）が、試験参加前に 1 つ以上の乾癬治療を受けていた。3 試験併合では、全身療法又は光線療法を未実施の被験者は 26.3%であった。前治療としては局所療法（79.9%）、全身療法又は光線療法（73.7%）が多く施行されていた。非生物学的製剤の使用歴では、メトトレキサートが 28.0%と最も多く、次いで、経口レチノイドが 12.7%、シクロスポリンが 11.1%であった。生物学的製剤の使用歴のある被験者は、3 試験併合では 1144 名（30.4%）で、そのうち 480 名が生物学的製剤不応であった。生物学的製剤の使用歴では、TNFα 阻害薬が 25.6%と最も多く、エタネルセプト（18.0%）及びアダリムマブ（12.0%）が多く使用されていた。なお、20120103 試験及び 20120104 試験では、ウステキヌマブの使用歴を有する被験者は除外した。

20120102 試験は、欧州、カナダ及び米国の 73 施設で実施され、20120103 試験及び 20120104 試験は、各 142 施設（オーストラリア、カナダ、欧州、米国）で実施された。

2.5.4.3.1.2 長期投与試験（2.7.3.3.1.1.2）

1）被験者の内訳

4827-003 試験では、4827-002 試験の Week 12 の規定検査が終了した 145 名から本治験参加の同意を取得し、適格性を確認した上で登録した。4827-002 試験でプラセボ群であった 38 名のうち 4 名が治験を中止したため、34 名が 4827-003 試験に移行し、そのうち 18 名を 140 mg Q2W 群、16 名を 210 mg Q2W 群（それぞれ、プラセボ/140 mg、プラセボ/210 mg）に割り付けた。4827-002 試験で 70 mg Q2W 群であった 39 名のうち 2 名が治験を中止したため、37 名が 4827-003

試験に移行し、そのうち18名を140 mg Q2W群、19名を210 mg Q2W群（それぞれ、70 mg/140 mg、70 mg/210 mg）に割り付けた。4827-002試験で140 mg Q2W群又は210 mg Q2W群であった各37名すべてが4827-003試験に移行し、それぞれ同一用法用量で投与が継続された（それぞれ、140 mg/140 mg、210 mg/210 mg）。以上のように、4827-003試験では140 mg Q2W群及び210 mg Q2W群にそれぞれ73名及び72名が割り付けられ、4827-002試験及び4827-003試験でKHK4827が最大で64週間SC投与された。治験薬投与開始後、140 mg Q2W群で9名（12.3%）、210 mg Q2W群で3名（4.2%）が治験を中止し、それぞれ64名（87.7%）及び69名（95.8%）が治験を完了した。中止理由の内訳は、140 mg Q2W群で被験者の申し出が2名、治験実施計画書からの逸脱が1名、治験責任医師等の判断が6名（原疾患の悪化及び効果不十分が各3名）であり、210 mg Q2W群で被験者の申し出、治験実施計画書からの逸脱、治験責任医師等の判断（薬疹発現のため評価困難）が各1名であった。

20090403試験では20090062試験のWeek 16を完了した被験者のうち181名が登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。投与群の内訳は、20090062試験における投与群でプラセボ群が33名、KHK4827投与群が計148名（70 mg Q2W群36名、140 mg Q2W群37名、210 mg Q2W群35名、280 mg Q4W群40名）であった。2014年6月16日のデータカットオフ時点では、181名中135名（74.6%）が治験を継続中であり、46名（25.4%）が治験を中止した。中止理由は、有害事象が14名（7.7%）と最も多く、次いで同意撤回が13名（7.2%）であった。試験途中での治験実施計画書改訂により、体重100 kg以下であった118名（65.2%）がKHK4827 210 mgから140 mgに減量した。また、減量された140 mgで効果不十分であった30名（16.6%）が210 mgに増量した。

2）人口統計学的及び他の基準値の特性

4827-003試験では、性別はKHK4827 140 mg Q2W群及び210 mg Q2W群の順（以下同様）に、男性がそれぞれ76.7%及び83.3%であった。平均年齢は、それぞれ45.3歳及び45.6歳であり、65歳以上の被験者の割合は8.2%及び8.3%であった。平均身長はそれぞれ167.0 cm及び166.7 cm、平均体重はそれぞれ75.7 kg及び72.8 kgであり、75 kg以下がそれぞれ52.1%及び62.5%、75 kg超90 kg以下がそれぞれ28.8%及び22.2%、90 kg超100 kg以下がそれぞれ12.3%及び8.3%、100 kg超がそれぞれ6.8%及び6.9%であった。平均BMIはそれぞれ27.1 kg/m^{2}及び26.1 kg/m^{2}であり、25 kg/m^{2}未満がそれぞれ37.0%及び45.8%、25 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満がそれぞれ42.5%及び33.3%、30 kg/m^{2}以上35 kg/m^{2}未満がそれぞれ11.0%及び13.9%、35 kg/m^{2}以上がそれぞれ9.6%及び6.9%であった。関節症性乾癬と診断された被験者は、それぞれ13.7%及び15.3%であった。生物学的製剤の使用歴のある被験者はそれぞれ8.2%及び13.9%、原疾患に対する前治療（全身療法又は光線療法）がある被験者はそれぞれ79.5%及び80.6%であった。尋常性乾癬の平均罹患期間はそれぞれ14.34年及び15.19年、関節症性乾癬の平均罹病期間はそれぞれ3.71年及び4.15年であった。ベースライン時の平均PASIスコアはそれぞれ27.85及び26.44、ベースライン時の平均BSAはそれぞれ41.33%及び41.27%であり、ベースライン時のsPGAスコアが0（解消）又は1（ほぼ解消）（sPGA 0/1）の被験者はいなかった。

20090403試験では、男性が64.6%であった。人種別では89.5%が白人であった。平均年齢は43.1歳、平均体重（最小~最大）は20090062試験ベースラインで90.8 kg（45.0~147.7 kg）であった。なお、20090403試験ベースラインでは29.3%が100 kgを超えていた。平均BMIは20090062試験ベースラインで30.47 kg/m^{2}であった。20090062試験ベースラインで、関節症性乾癬患者は

24.9%であった。また、乾癬の平均罹患期間は 18.9 年であった。sPGA スコアが「5」の患者が 4.4%含まれていた。

2.5.4.3.2 関節症性乾癬（2.7.3.3.1.2）

1）被験者の内訳

20101227 試験では、プラセボ群 55 名、KHK4827 群 113 名（140 mg Q2W 群 57 名、280 mg Q2W 群 56 名）の合計 168 名が割り付けられた。このうち、140 mg Q2W 群の 1 名を除くプラセボ群 55 名、KHK4827 群 112 名（140 mg、280 mg Q2W 群各 56 名）の合計 167 名に治験薬が投与された。治験薬投与開始後、プラセボ群 3 名（5.5%）、KHK4827 群 7 名（6.2%）の合計 10 名（6.0%）が治験薬投与を中止したため、プラセボ群 52 名（94.5%）、KHK4827 群 105 名（92.9%）（140 mg Q2W 群 53 名、280 mg Q2W 群 52 名）の合計 157 名（93.5%）の被験者が Week 12 の評価期（二重盲検比較期）の治験薬投与を完了した。中止理由は、KHK4827 群の 4 名及びプラセボ群の 2 名が有害事象の発現、KHK4827 群の 2 名及びプラセボ群の 1 名が同意撤回、KHK4827 群の 1 名が治験責任医師等の判断であった。二重盲検比較期の治験薬投与を終了した 157 名中 156 名が長期投与期に移行し、治験薬を投与した。そのうち、Week 108 までに 47 名（30.1%）が治験を中止し、49 名（31.4%）が治験薬投与を中止した。

4827-002 試験及び 4827-003 試験では、関節症性乾癬と診断された被験者は計 24 名で、その内訳はプラセボ群が 7 名、70 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群が各 6 名、210 mg Q2W 群が 5 名であった。治験薬投与開始後、プラセボ群 2 名（28.6%）、KHK4827 群 1 名（5.9%）の合計 3 名（12.5%）が治験を中止したため、4827-002 試験を Week 12 で完了して 4827-003 試験に移行した被験者は 21 名であり、140 mg Q2W 群が 10 名、210 mg Q2W 群が 11 名であった。4827-003 試験で治験薬を投与された 21 名のうち、140 mg Q2W 群 4 名（40.4%）が治験を中止したが、210 mg Q2W 群では 11 名すべての被験者が治験を完了した。なお、関節症状の評価対象は関節症性乾癬と診断された被験者のうち、ベースライン時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のどちらか（又は両方）が 0 以外の被験者とした。評価対象とした被験者の内訳は、4827-002 試験でプラセボ群、70 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群が各 5 名及び 210 mg Q2W 群が 4 名であり、4827-003 試験で 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群が各 8 名であった。

2）人口統計学的及び他の基準値の特性

20101227 試験では、性別は KHK4827 群及びプラセボ群の順（以下同様）に、女性が 68.1%及び 54.5%であった。人種別では、各群とも白人が最も多く、93.8%及び 92.7%であった。なお、アジア人は KHK4827 群で 2.7%であった。平均年齢は 51.8 歳及び 53.1 歳であり、65 歳以上は 12.4%及び 16.4%であった。平均体重はそれぞれ 91.0 kg 及び 89.6 kg、平均身長はそれぞれ 166.0 cm 及び 170.0 cm、平均 BMI はそれぞれ 33.0 kg/m^2 及び 31.0 kg/m^2 であり、各群で年齢、体重、身長及び BMI に大きな相違は認められなかった。

4827-002 試験では、性別は KHK4827 群及びプラセボ群（以下同様）に、男性が 88.2%及び 71.4%であった。平均年齢では、それぞれ 40.4 歳及び 46.7 歳であり、65 歳以上はプラセボ群の 1 名のみであった。身長（中央値）、体重（中央値）、BMI（平均値）はそれぞれ 169.0 cm 及び 168.6 cm、75.1 kg 及び 59.4 kg、27.3 kg/m^2 及び 22.4 kg/m^2 であり、体重及び BMI は若干 KHK4827 群で高値であった。疾患に関して、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の平均罹患期間はそれぞれ 16.8 年及び 19.5 年、4.2 年及び 4.8 年とプラセボ群で若干長い傾向にあった。平均 PASI スコアはそ

れぞれ 30.43 及び 22.99、BSA は 48.88%及び 25.31%と、いずれも KHK4827 群で高い傾向にあった。なお、sPGA スコアの分布に顕著な違いは認められなかったものの、KHK4827 群のみに sPGA 5 が 2 名（11.8%）含まれていた。前治療に関して、生物学的製剤の使用歴並びに非生物学的製剤での全身療法又は光線療法の治療歴ありの被験者の割合は、KHK4827 群、プラセボ群で同様であった。

2.5.4.3.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症（2.7.3.3.1.3）

1）被験者の内訳

4827-004 試験では 30 名が登録され、疾患の内訳は、膿疱性乾癬患者が 12 名、乾癬性紅皮症患者が 18 名であった。登録されたすべての被験者に治験薬が投与された。

治験薬投与後に膿疱性乾癬患者 12 名中 2 名（17%）、乾癬性紅皮症患者 18 名中 2 名（11%）の計 4 名（13%）が治験を中止した。中止理由は、2 名が有害事象の発現（各疾患 1 名）、乾癬性紅皮症患者 1 名が妊娠の判明、膿疱性乾癬患者 1 名が治験責任医師等の判断（膿疱性乾癬の悪化による）であった。中止時期は、乾癬性紅皮症患者の 2 名が Week 16 及び Week 21、膿疱性乾癬患者の 2 名が Week 28 及び Week 37 であった。その他の被験者は Week 52 まで治験を継続し、膿疱性乾癬患者 12 名中 10 名（83%）、乾癬性紅皮症患者 18 名中 16 名（89%）の計 26 名（87%）が治験を完了した。

2）人口統計学的及び他の基準値の特性

4827-004 試験では、性別は女性が 43%及び男性が 57%であった。膿疱性乾癬患者 12 名では、女性及び男性がそれぞれ 75%及び 25%で女性が多く、乾癬性紅皮症患者 18 名では、それぞれ 22%及び 78%で男性が多かった。試験全体の平均年齢は 47.7 歳であり、65 歳以上は 3 名（10%）のみであった。平均身長は 163.1 cm であった。平均体重は 62.9 kg であり、75 kg 以下が 83%、75 kg 超 90 kg 以下が 10%、90 kg 超 100 kg 以下が 7%で多くが 75 kg 以下であった。平均 BMI は 23.6 kg/m^2 であり、25 kg/m^2 未満が 73%、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が 17%、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満が 3%、35 kg/m^2 以上が 7%であった。関節症性乾癬と診断された被験者は、1 名のみであった。生物学的製剤の使用歴のある被験者は 27%、原疾患に対する前治療（全身療法又は光線療法）がある被験者は 93%であった。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の平均罹病期間は、それぞれ 6.56 年及び 6.37 年であった。また、膿疱性乾癬患者では、尋常性乾癬の先行又は併発が「有」及び「無」の被験者は、それぞれ 7 名及び 4 名で、「不明」が 1 名であった。ベースライン時の平均 PASI スコアは 27.66 であった。膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者別では、それぞれ 15.01 及び 36.10 であった。

2.5.4.4 有効性評価結果

2.5.4.4.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）（2.7.3.3.2.1）

局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する KHK4827 の有効性は海外第 III 相臨床試験（20120102 試験（5.3.5.1-3）、20120103 試験（5.3.5.1-4）、20120104 試験（5.3.5.1-5））の各試験の結果及び併合解析結果で評価した。

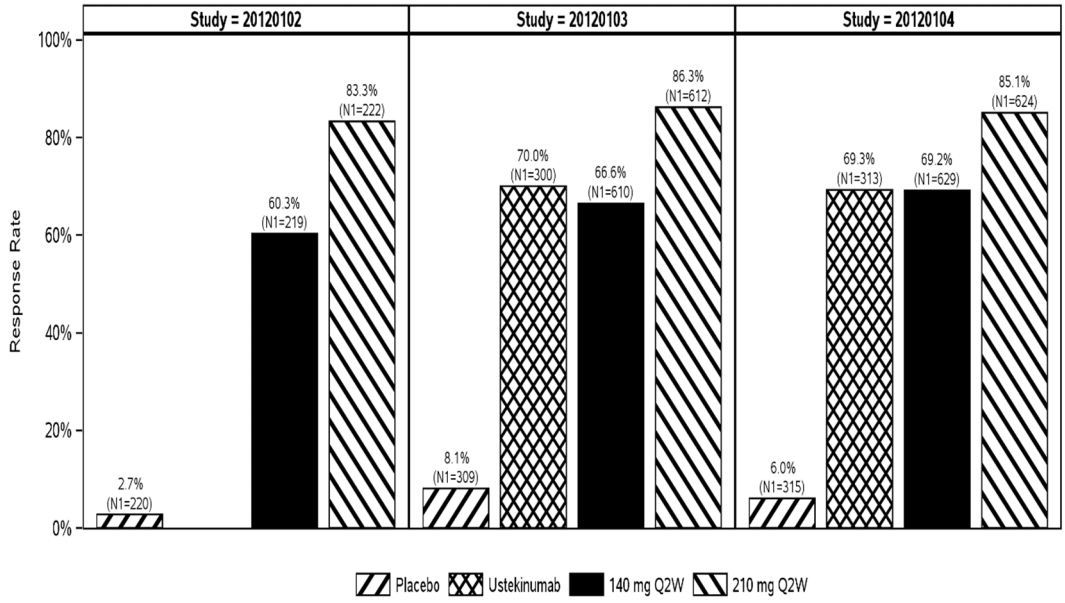
2.5.4.4.1.1 導入期における試験成績（Day 1~Week 12）

1）PASI

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における PASI 75 反応割合、PASI 100 反応割合、PASI 90 反応割合をそれぞれ図 2.5.4.4.1.1-1、図 2.5.4.4.1.1-2、図 2.5.4.4.1.1-3に示した。いずれの試験でも、主要評価項目を 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群とプラセボ群との Week 12 における PASI 75 反応割合の比較とし、主な副次評価項目を Week 12 における PASI 100 反応の比較とした。

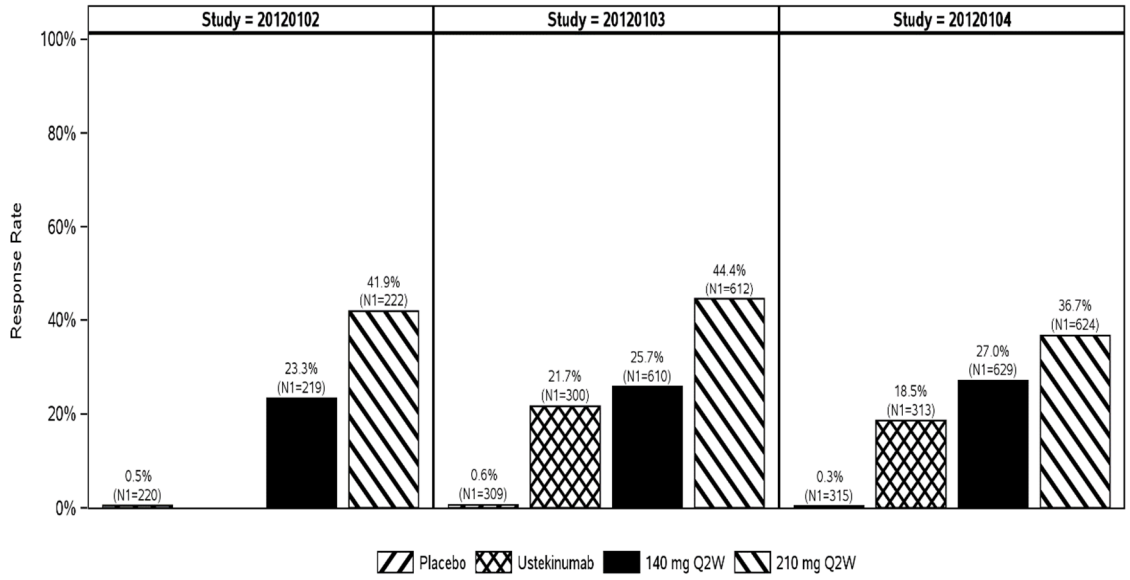
20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験（以下同順）の Week 12 における PASI 75 反応割合は、210 mg Q2W 群でそれぞれ 83.3%、86.3%、85.1%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 60.3%、66.6%、69.2%であり、いずれの試験においても、両群ともプラセボ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。同様に、Week 12 における PASI 100 反応割合は、210 mg Q2W 群でそれぞれ 41.9%、44.4%、36.7%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 23.3%、25.7%、27.0%であり、いずれの試験においても、両群ともプラセボ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。また、Week 12 における PASI 90 反応割合も、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W ではプラセボ群と比較して顕著に高値を示した。

図2.5.4.4.1.1-1 Week 12 における PASI 75 反応割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



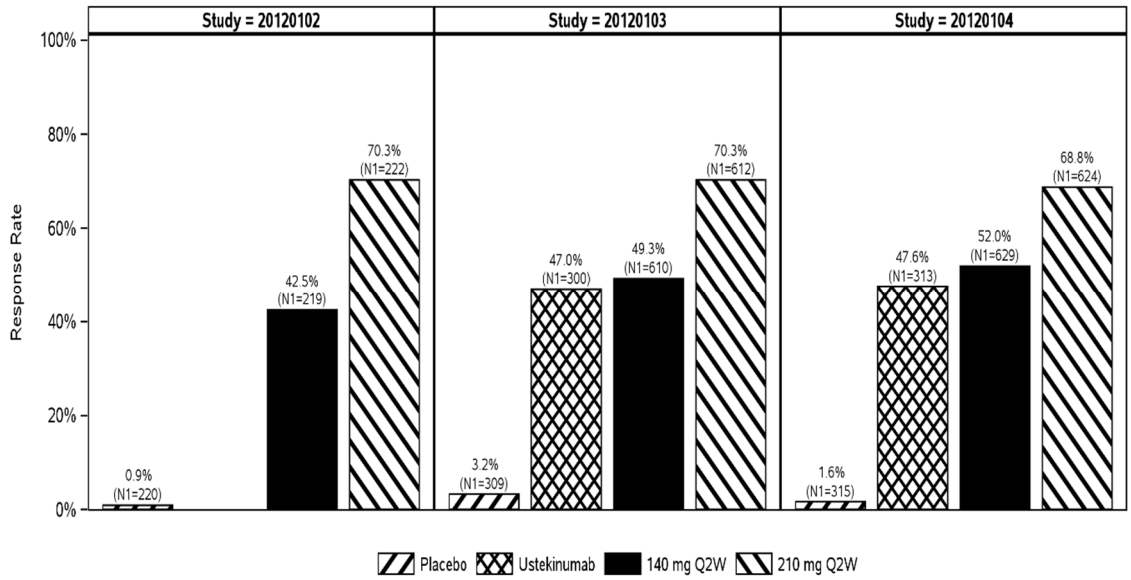
N1 = Number of subjects randomized and had a valid measurement value at week 12, after imputation.
Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.5.4.4.1.1-2 Week 12 における PASI 100 反応割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



N1 = Number of subjects randomized and had a valid measurement value at week 12, after imputation.
Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

図2.5.4.4.1.1-3 Week 12 における PASI 90 反応割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



N1 = Number of subjects randomized and had a valid measurement value at week 12, after imputation.
Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

3 試験の併合解析でも、Week 12 における PASI 50/75/90/100 反応割合は、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高く（$p<0.001$）、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較して有意に高かった（$p<0.001$）。Week 12 の PASI 75 反応割合及び PASI 100 反応割合のいずれでも、各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められた。

20120103 試験及び 20120104 試験では、各 KHK4827 群とウステキヌマブ群の PASI 75/90/100 反応割合を比較した（図 2.5.4.4.1.1-1、図 2.5.4.4.1.1-2、図 2.5.4.4.1.1-3）。いずれの試験でも、主要評価項目を 210 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の比較とした。また、主な副次評価項目を 210 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 75 反応割合の比較、140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の比較とした。

20120103 試験及び 20120104 試験の Week 12 における PASI 100 反応割合は、210 mg Q2W 群で 44.4%及び 36.7%、ウステキヌマブ群で 21.7%及び 18.5%であり、いずれの試験においても、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。20120103 試験及び 20120104 試験の 140 mg Q2W 群の Week 12 における PASI 100 反応割合は、25.7%及び 27.0%であり、ウステキヌマブ群との比較において、20120103 試験では差は認められなかった（p=0.078）が、20120104 試験では 140 mg Q2W 群で有意に高値を示した（p=0.007）。なお、いずれの試験においても、Week 12 における PASI 75 反応割合及び PASI 90 反応割合は 140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群で差は認められなかった。

PASI 75 反応割合について、各試験と併合解析結果で一貫性が認められた。しかし、PASI 100 反応割合については各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められなかった。上述したように、140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の Week 12 における PASI 100 反応割合の比較において、20120103 試験では差は認められなかったが、20120104 試験では 140 mg Q2W 群で有意に高値を示し、両試験の併合解析においても 140 mg Q2W 群で高値を示した（p=0.001）。このような結果の違いは、試験間でベースライン時の体重及び生物学的製剤使用歴／不応歴が異なることによるものと考えられる。すなわち、20120103 試験では 20120104 試験と比較して 100 kg 以上の被験者及び生物学的製剤使用歴／不応歴を有する被験者の割合が高かった。部分集団解析においては、140 mg Q2W 群の PASI 100 に対して体重及び生物学的製剤使用歴／不応歴が最も顕著に影響を及ぼすことが明らかとなった。なお、ウステキヌマブは体重により投与量を変更することから、体重の影響が少なかったと考えられる。いずれの試験においても、PASI 100 反応割合は 140 mg Q2W 群でウステキヌマブ群より高値を示したことから、KHK4827 のウステキヌマブに対する優越性が示唆された。

Week 12 における PASI 75 反応割合は、20120104 試験では 210 mg Q2W 群で 85.1%、ウステキヌマブ群で 69.3%、20120103 試験では 210 mg Q2W 群で 86.3%、ウステキヌマブ群で 70.0%といずれも 210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して高値を示した。

いずれの試験においても、210 mg Q2W 群で PASI 75 反応割合は最も高値で推移し、到達期間の中央値は最も短期間であった。

210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群では、Week 2 より PASI 75 反応被験者が認められた。PASI 75 反応割合は Week 2 には 20%前後であり、その後経時的に上昇した。ウステキヌマブ群でも、Week 2 より PASI 75 反応被験者が認められたが、PASI 75 反応割合は Week 2 には 5%前後であった。その後、PASI 75 反応割合は経時的に上昇したが、KHK4827 群と比較して低値で推移した。

PASI 75 反応達成期間の中央値は、210 mg Q2W 群ではいずれの試験でも 4.14 週間、140 mg Q2W 群では 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験でそれぞれ 6.14 週間、6.00 週間、5.86 週間、20120103 試験及び 20120104 試験のウステキヌマブ群ではいずれも 8.14 週間

であった。その他、PASI 50/90/100 反応達成期間の中央値に関しても、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群と比較して短期間であった。

2）sPGA

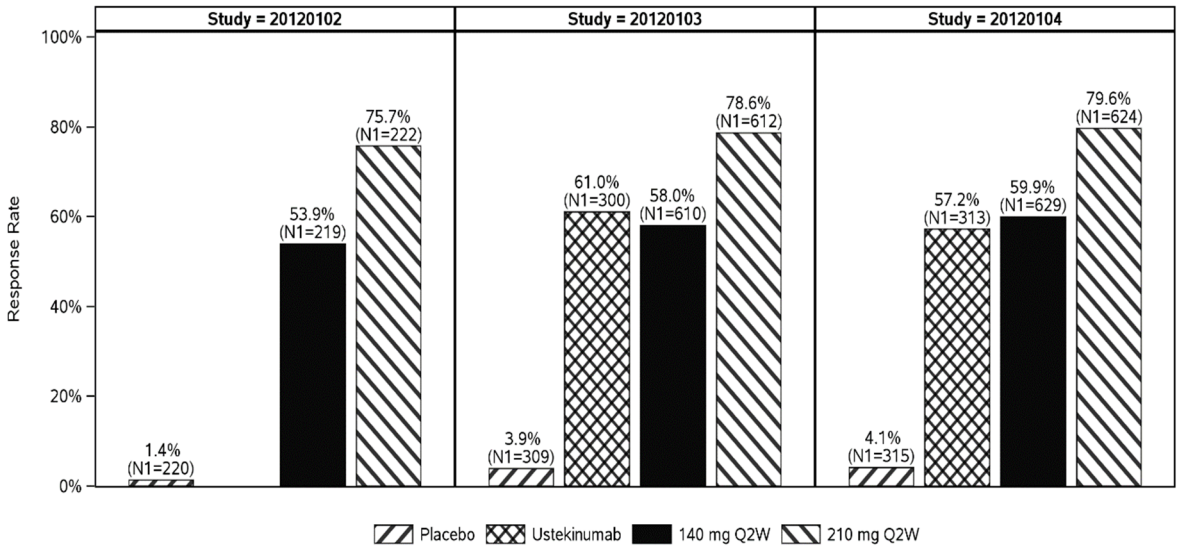
sPGA success（sPGA 0 又は 1）、sPGA 0、Composite clearance（PASI 100 及び sPGA 0 を同時に達成）の割合を算出した。いずれの試験でも、主要評価項目を 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群とプラセボ群の Week 12 における sPGA success の割合の比較とし、主な副次評価項目を Week 12 における sPGA 0 の比較とした。

各試験の Week 12 における sPGA success の割合を図 2.5.4.4.1.1-4に示した。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における sPGA success の割合は、210 mg Q2W 群でそれぞれ 75.7%、78.6%、79.6%、140 mg Q2W 群でそれぞれ 53.9%、58.0%、59.9%であり、いずれの試験においても、両群ともプラセボ群（それぞれ 1.4%、3.9%、4.1%）と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。Week 12 における sPGA 0 の割合は、210 mg Q2W 群で 41.9%、44.8%、36.7%、140 mg Q2W 群で 23.3%、25.7%、27.0%であり、いずれの試験においても、両群ともプラセボ群（0.5%、0.6%、0.3%）と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。

20120103 試験及び 20120104 試験では、KHK4827 群とウステキヌマブ群との比較を行った。各試験の Week 12 における sPGA success の割合は、ウステキヌマブ群で 61.0%及び 57.2%であり、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）が、140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群では差は認められなかった（p=0.49、p=0.44）。Week 12 における sPGA 0 の割合の比較においても、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群の比較では 20120103 試験では差は認められなかった（p=0.17）が、20120104 試験では 140 mg Q2W 群で有意に高値を示した（p=0.004）。

図2.5.4.4.1.1-4 Week 12 における sPGA success の割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



N1 = number of subjects randomized and had a valid measurement value at week 12, after imputation; NRI = non-responder imputation; Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

3 試験の併合解析でも、Week 12 における sPGA success 及び sPGA 0 の割合は、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びプラセボ群と比較して有意に高く（p<0.001）、140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（p<0.001）。また、Week 12 における Composite clearance の割合は 210 mg Q2W 群で 40.7%、140 mg Q2W 群で 25.9%、プラセボ群で 0.5%であり、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びプラセボ群と比較して有意に高い割合を示し（p<0.001）、140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

20120103 試験及び 20120104 試験の併合解析でも、Week 12 における sPGA success 及び sPGA 0 の割合は 210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高く（p<0.001）、140 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い sPGA 0 の割合を示したが（p=0.003）、sPGA success の割合に差は認められなかった（p=0.95）。また、Week 12 における Composite clearance の割合は 210 mg Q2W 群で 40.5%、140 mg Q2W 群で 26.4%、ウステキヌマブ群で 20.1%であり、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001 及び p=0.001）。

3）その他の評価項目

（1）NAPSI

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験のいずれにおいても、爪症状を有する被験者を対象に NAPSI 評価を実施した。いずれの試験においても、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い NAPSI スコアの改善が認められた（p<0.001）。また、個々の試験結果と同様に、併合解析でも 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い NAPSI スコアの改善が認められた（p<0.001）。

4827-002 試験では、ベースライン時に爪症状を有する被験者のみ、Week 12 における NAPSI スコアを評価した。Week 12 における NAPSI スコアの変化率は、プラセボ群で−9.6±86.2%、70、140、210 mg Q2W 群でそれぞれ−9.1±38.1%、−44.9±41.1%、−47.6±35.2%であった。140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W 群でプラセボ群と比較して顕著な改善が認められた。

（2）PSSI

4827-002 試験では、ベースライン時に頭皮症状を有する被験者のみ、Week 12 における PSSI スコアを評価した。Week 12 における PSSI スコアの変化率はプラセボ群で−12.6±63.0%、70、140、210 mg Q2W 群でそれぞれ−38.3±50.3%、−73.8±41.2%、−94.5±14.8%であった。いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して PSSI スコアは改善し、変化率は投与量依存的に上昇した。

2.5.4.4.1.2　休薬／再投与期における試験成績（Week 12~52；20120102 試験）

Week 12 の来院時に、導入期に KHK4827 投与群に割り付けられ Week 12 時点で sPGA success となった被験者を、プラセボ（KHK4827 休薬）又は導入期と同用量の KHK4827 継続投与に 1：1 の比で再度無作為割付けした。これらの被験者を対象に、KHK4827 を休薬した際の sPGA success の割合の推移を検討することにより、KHK4827 の効果の持続を検討した。

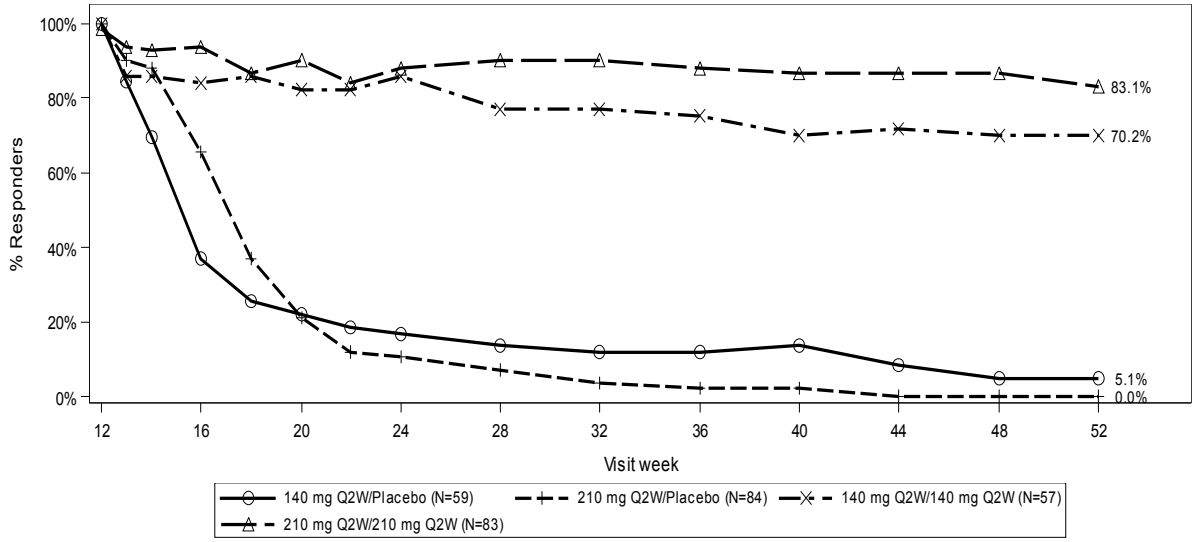
休薬／再投与期における sPGA success の割合の推移を図 2.5.4.4.1.2-1に示した。

導入期に 210 mg Q2W 群に割り付けられ、プラセボ群に再割付けされ、KHK4827 の投与を休薬した被験者（210 mg Q2W/プラセボ群）では、sPGA success 割合は経時的に低下し、Week 16 に約 65%、Week 20 に約 20%であり、Week 44 以降は 0%であった。210 mg Q2W 群に再割付けされた被験者（210 mg Q2W/210 mg Q2W 群）では、sPGA success 割合は高値を維持し、Week 52

では 83.1%であった。同様に、導入期に 140 mg Q2W 群に割り付けられ、プラセボ群に再割付けされ、KHK4827 の投与を休薬した被験者（140 mg Q2W/プラセボ群）においても sPGA success 割合は経時的に低下し、Week 16 に約 40%、Week 20 に約 20%であり、Week 52 では 5.1%であった。140 mg Q2W 群に再割付けされた被験者（140 mg Q2W/140 mg Q2W 群）では、sPGA success 割合は高値を維持し、Week 52 では 70.2%であった。

Week 16 以降 Week 52 までに sPGA≥3 に増悪した被験者では、導入期の KHK4827 投与量を再投与することとした（導入期にプラセボ群に割り付けられていた場合は 210 mg Q2W）。210 mg Q2W 再投与群及び 140 mg Q2W 再投与群では、sPGA success の割合は再投与開始後に急激に上昇し、2 週後に約 30%前後、4 週後に約 70%となり、12 週後にはそれぞれ 80.0%及び 72.7%であり、24 週後にはそれぞれ 96.9%及び 84.2%であった。

図2.5.4.4.1.2-1 休薬／再投与期における sPGA success の割合の推移（NRI）（20120102 試験；FAS）



Q2W = every 2 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment
Subjects who rerandomized into withdrawal phase are included. Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Subjects who had return of disease are also imputed as non-responders for subsequent visits through week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction / withdrawal phases.

2.5.4.4.1.3 維持期における試験成績（Week 12~52；20120103 試験、20120104 試験）

1）sPGA success

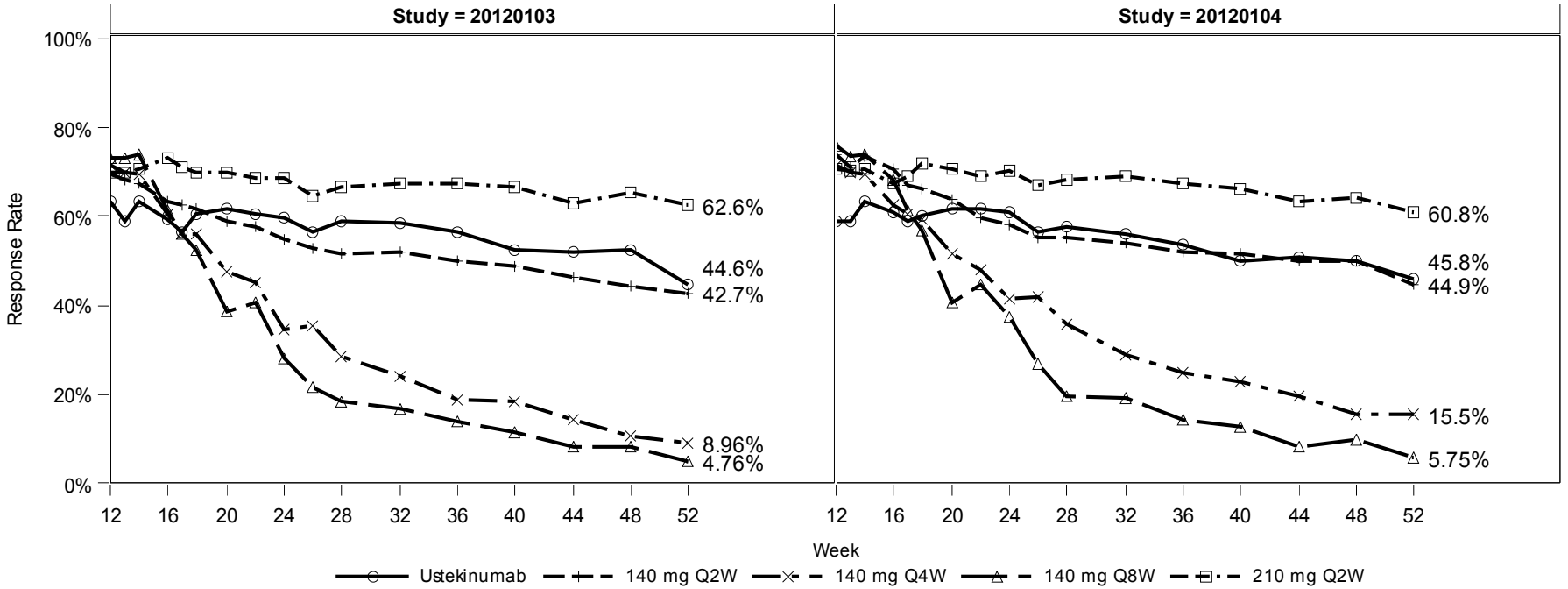
維持期の有効性を Week 52 における sPGA success を指標として検討した。Week 16 以降に効果が減弱（sPGA≥3 を 1 回確認又は sPGA≥2 が 4 週間以上継続）した被験者に対して KHK4827 210 mg Q2W 又はウステキヌマブをレスキュー投与し、これらの被験者を nonresponder とした。210 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群の被験者でも、効果が減弱した際には同様のレスキュー投与を行った。

20120103 試験及び 20120104 試験における sPGA success の割合の推移を図 2.5.4.4.1.3-1に示した。20120103 試験での Week 52 における sPGA success の割合は、210 mg Q2W 群で 62.6%、140 mg Q2W 群で 42.7%、140 mg Q4W 群で 9.0%、140 mg Q8W 群で 4.8%であった。20120104 試験での Week 52 における sPGA success の割合は、210 mg Q2W 群で 60.8%、140 mg Q2W 群で

44.9%、140 mg Q4W 群で 15.5%、140 mg Q8W 群で 5.7%であった。いずれの試験とも、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、いずれの試験においても、sPGA success の割合は Week 16 以降、210 mg Q2W 群で最も高い割合を維持した。

20120103 試験及び 20120104 試験の併合解析では、Week 52 における sPGA success 及び sPGA 0 の割合のいずれについても、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高く（p<0.001）、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群と比較して有意に高かった（p<0.001）。

図2.5.4.4.1.3-1 維持期における sPGA success 割合の推移（NRI）（20120103 試験、20120104 試験；維持期有効性解析対象集団）



NRI = non-responder imputation; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; sPGA = static Physician's Global Assessment
Subjects who entered maintenance phase are included.
Non-responder imputation (NRI) was used to impute missing data.
Subjects in all treatment groups with an inadequate response at or before week 52 were imputed as non-responders at week 52.
Treatment groups are defined as planned treatment for the maintenance phase.

2）PASI

20120103 試験及び 20120104 試験の Week 52 における PASI 75/90/100 反応割合は、いずれの試験においても 210 mg Q2W 群で最も高く、次いで 140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群の順であった。いずれの試験とも、PASI 75/90/100 反応割合はいずれも 210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、併合解析でも個々の試験結果と同様の結果が得られた。

2.5.4.4.1.4 一定用量投与群における Week 52 の試験成績（20120103 試験、20120104 試験）

1）sPGA

前述したように 210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群と比較して高い有効性を示した。20120103 試験及び 20120104 試験の併合解析では、Week 52 における sPGA success の割合は、210 mg Q2W 群で 61.7%、140 mg Q2W 群で 43.8%であり、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。導入期に 140 mg Q2W 群に割り付けられ、維持期に 210 mg Q2W 群に再割付けされた被験者では、Week 52 における sPGA success の割合は 58.5%であり、140 mg Q2W 群に再割付けされた被験者の 39.2%と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

20120103 試験及び 20120104 試験で、Week 1~52 まで一定用量の KHK4827 が投与された投与群である 210 mg Q2W/210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群、Week 1~52 までウステキヌマブが投与された Ustekinumab/Ustekinumab 群における、Week 52 の sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合を併合解析した。Week 52 における sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合は、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群で 64.9%及び 50.7%、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群で 39.2%及び 28.6%、Ustekinumab/Ustekinumab 群で 45.3%及び 28.1%であった。210 mg Q2W/210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群及び Ustekinumab/Ustekinumab 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）が、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群と Ustekinumab/Ustekinumab 群との間に差は認められなかった。

このことから、KHK4827 の 210 mg Q2W の継続が最も高い有効性を示すことが示唆された。

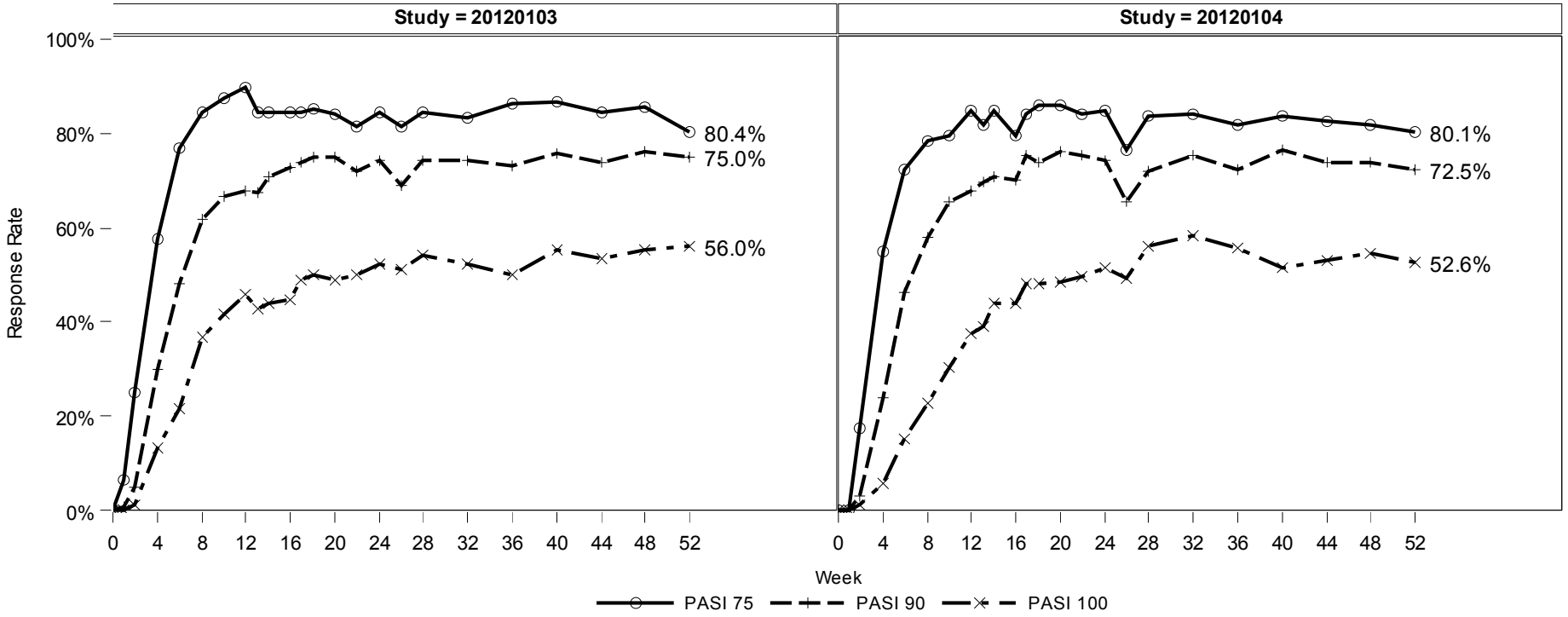
2）PASI

20120103 試験及び 20120104 試験の 210 mg Q2W/210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群、Ustekinumab/Ustekinumab 群における、Week 52 の PASI 75/90/100 反応割合を併合解析した。

20120103 試験及び 20120104 試験の 210 mg Q2W/210 mg Q2W 群における PASI 75/90/100 反応割合の推移を試験別に図 2.5.4.4.1.4-1に示した。Week 52 における PASI 75/90/100 反応割合は、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群で 65.5%、63.1%、51.0%、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群で 41.9%、36.9%、28.6%、Ustekinumab/Ustekinumab 群で 48.1%、42.7%、28.1%であった。いずれについても、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群及び Ustekinumab/Ustekinumab 群のいずれと比較しても高い割合を示した（p<0.001）。一方、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群と Ustekinumab/Ustekinumab 群との比較では、PASI 75/90 反応割合は、Ustekinumab/Ustekinumab 群で高い割合を示した。

各試験及び併合解析結果のいずれにおいても、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群では PASI 75/90/100 反応割合は投与開始直後より上昇し、Week 12~20 以降は一定の高い割合で推移した。Week 52 の PASI 100 反応割合について、各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められた。

図2.5.4.4.1.4-1　210 mg Q2W/210 mg Q2W 群における PASI 75/90/100 反応割合の推移（NRI）（20120103 試験、20120104 試験）



Subjects who randomized and re-randomized to KHK4827 210 mg Q2W are included.
Non-responder Imputation (NRI) was used to impute missing data.

2.5.4.4.1.5 長期投与時の有効性（Week 0~52；4827-003 試験、Week 0~192；20090403 試験）

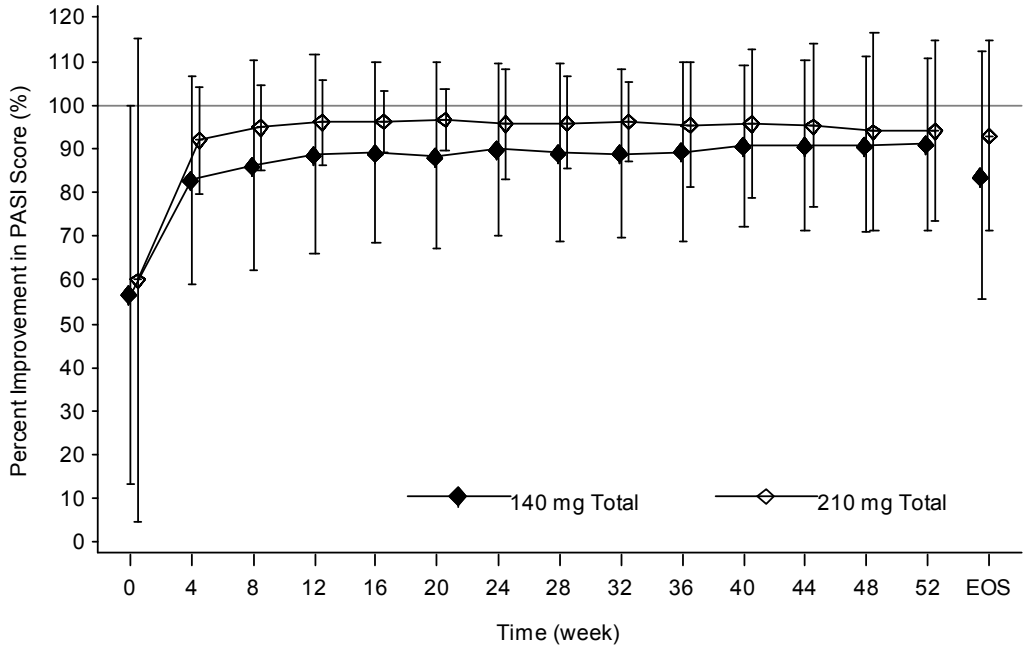
海外第 III 相臨床試験（20120102 試験（5.3.5.1-3）、20120103 試験（5.3.5.1-4）、20120104 試験（5.3.5.1-5））に加えて、国内 4827-003 試験（5.3.5.2-1：4872-002 試験の継続試験）及び海外 20090403 試験（5.3.5.2-2、5.3.5.2-3：20090062 試験の継続試験）で長期投与時の有効性を評価した。

1）PASI

4827-003 試験における投与群ごとの各評価時点のベースラインからの PASI スコア改善率の推移を図 2.5.4.4.1.5-1に示した。

各評価時点の 4827-002 試験のベースラインからの PASI スコア改善率は、140 mg total（140 mg Q2W 群、以下同様）では Week 0 で 56.61±43.40%（平均値±標準偏差、以下同様）であり、Week 4 で 82.74±23.89%に上昇し、その後は 80%以上で推移し、Week 40 以降は 90%以上で推移した。Week 52 では 91.05±19.72%、最終評価時点では 83.83±28.34%であった。210 mg total（210 mg Q2W 群、以下同様）では Week 0 で 59.96±55.28%であり、Week 4 で 91.90±12.19%に上昇し、その後は 95%前後で推移した。Week 52 では 93.97±20.64%、最終評価時点では 93.07±21.92%であった。また、4827-002 試験からの投与群別で、4827-002 試験から一定用量の 140 mg/140 mg Q2W 群及び 210 mg/210 mg Q2W 群における Week 0 での高い改善率は Week 52 まで維持された。

図2.5.4.4.1.5-1 各評価時点における PASI スコア改善率（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

140 mg Q2W 群では、いずれも Week 0 から経時的に上昇し、少なくとも 1 時点で PASI 75/90/100 を達成した被験者はそれぞれ 84.9%、80.8%、60.3%で、Week 52 の PASI 75/90/100 反応割合はそれぞれ 87.5%、81.3%、50.0%であった。

210 mg Q2W 群では、いずれも Week 0 から経時的に上昇し、少なくとも 1 時点で PASI 75/90/100 を達成した被験者はそれぞれ 98.6%、98.6%、77.8%で、Week 52 の PASI 75/90/100 反応割合はそれぞれ 95.7%、88.4%、56.5%であった。

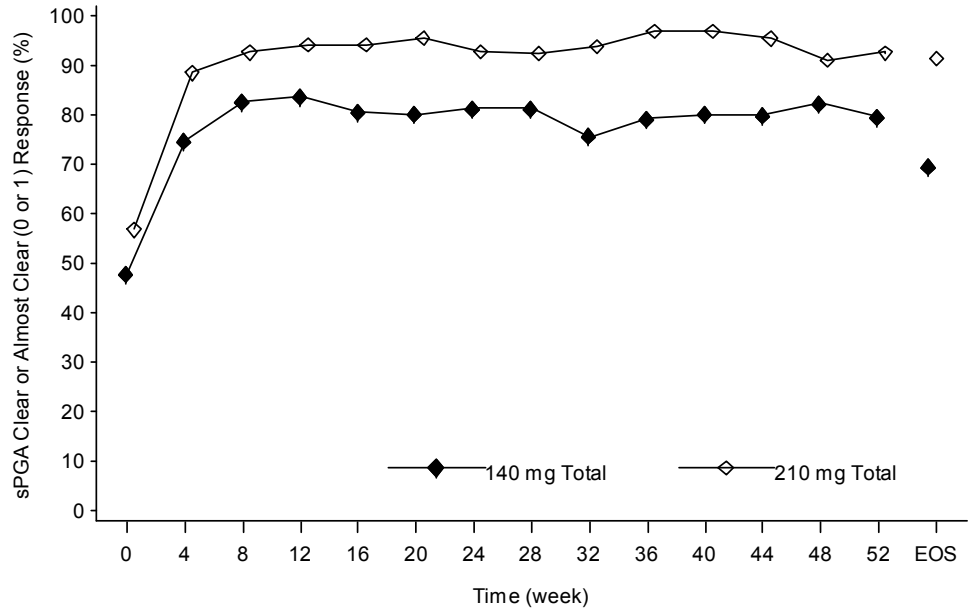
20090403 試験では、来院ごとの PASI スコア改善率、PASI 50/75/90/100 を Week 2~192 まで評価した。Week 2 と比較して Week 12 での改善は、PASI スコア改善率、PASI 50/75/90/100 のすべてで同様の経過を示し、Week 12~168 までほぼ安定していた。各有効性評価項目において、Week 192 までの期間で効果が持続し、Week 192 における PASI 75/90/100 反応は、それぞれ 90%以上、80%以上、50%以上であった。

2）sPGA

4827-003 試験の投与群ごとの sPGA 0/1 の被験者割合の推移を図 2.5.4.4.1.5-2に示した。

各評価時点の sPGA 0 の割合は、140 mg Q2W 群では Week 0 に 23.3%であり、Week 4 に 37.5%、Week 16 に 54.4%と上昇し、その後は 55%前後で推移した。Week 52 では 57.8%であった。210 mg Q2W 群では Week 0 に 36.1%であり、Week 4 に 46.5%、Week 12 に 56.9%と上昇し、その後は 60%前後で推移した。Week 52 では 59.4%であった。各評価時点の sPGA 0/1 の割合は、140 mg Q2W 群では Week 0 に 47.9%であり、Week 4 に 75.0%、Week 8 に 82.9%と上昇し、その後は 80%前後で推移した。Week 52 では 79.7%であった。210 mg Q2W 群では Week 0 に 56.9%であり、Week 4 に 88.7%、Week 12 に 94.4%と上昇し、その後は 95%前後で推移した。Week 52 では 92.8%であった。4827-002 試験からの投与群別で、4827-002 試験から一定用量の 140 mg/140 mg Q2W 群及び 210 mg/210 mg Q2W 群における Week 0 での高い sPGA 0/1 被験者割合は Week 52 まで維持された。

図2.5.4.4.1.5-2 sPGA 0/1 の被験者割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

20090403 試験では、来院ごとの sPGA 0 及び sPGA0/1 を Week 2~192 まで評価した。Week 2 と比較して Week 12 での改善は、sPGA 0 及び sPGA0/1 で同様の経過を示し、Week 12~168 まで

ほぼ安定していた。各有効性評価項目において、Week 192 までの期間で効果が持続し、Week 192 における sPGA 0 及び sPGA0/1 は、それぞれ 66.7%及び 83.3%であった。

3）NAPSI

4827-003 試験では、4827-002 試験のベースライン時に爪症状を有する被験者のみ、NAPSI スコアを評価した。各評価時点の NAPSI スコアの変化率は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に増大し、Week 52 では 140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でそれぞれ−73.7±40.4%及び−88.1±26.6%であった。4827-002 試験からの投与群別の NAPSI スコアの変化率は、いずれも経時的に増大し、Week 52 ではプラセボ/140 mg 群、70 mg/140 mg 群及び 140 mg/140 mg 群でそれぞれ−77.8±31.2%、−70.8±49.3%、−73.4±40.8%と同様であり、プラセボ/210 mg 群、70 mg/210 mg 群及び 210 mg/210 mg 群でそれぞれ−94.2±13.3%、−90.2±15.2%、−84.1±35.2%と同様であった。

4）PSSI

4827-003 試験では、4827-002 試験のベースライン時に頭皮症状を有する被験者のみ、PSSI スコアを評価した。各評価時点の PSSI スコアの変化率は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群のいずれにおいても経時的に増大し、Week 52 及び最終評価時点では 140 mg Q2W 群でそれぞれ−84.6±28.4%及び−75.0±43.0%、210 mg Q2W 群でそれぞれ−82.6±76.6%及び−80.8±77.4%であった。4827-002 試験からの投与群別で、4827-002 試験から一定用量の 140 mg/140 mg 群及び 210 mg/210 mg 群における Week 0 の高値は Week 52 まで維持された。Week 52 ではプラセボ/140 mg 群、70 mg/140 mg 群及び 140 mg/140 mg 群で同様であり、プラセボ/210 mg 群及び 70 mg/210 mg 群及び 210 mg/210 mg 群で同様であった。

2.5.4.4.1.6 患者報告アウトカム（PRO）評価

1）PSI

海外第 III 相臨床試験 3 試験における主な副次評価項目として、Week 12 における PSI responder（すべての項目のスコアが 1 以下で、合計スコアが 8 以下）の割合を設定した。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における PSI responder の割合は、210 mg Q2W 群で 60.8%、67.6%、61.2%、140 mg Q2W 群で 53.0%、51.5%、53.4%であった。いずれの試験においても、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群（4.1%、6.8%、6.3%）と比較して有意に高値を示し（$p<0.001$）、プラセボ群と比較して臨床的に意味のある PRO 及び乾癬症状の改善が認められた。併合解析を実施した結果、Week 12 の PSI responder の割合について、各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められた。

20120103 試験及び 20120104 試験での Week 52 における PSI responder の割合は、それぞれ 210 mg Q2W 群で 51.2%及び 45.3%、140 mg Q2W 群で 32.6%及び 37.3%、140 mg Q4W 群で 6.9%及び 9.1%、140 mg Q8W 群で 3.6%及び 2.9%であり、いずれの試験でも 210 mg Q2W 群で最も高値を示した。

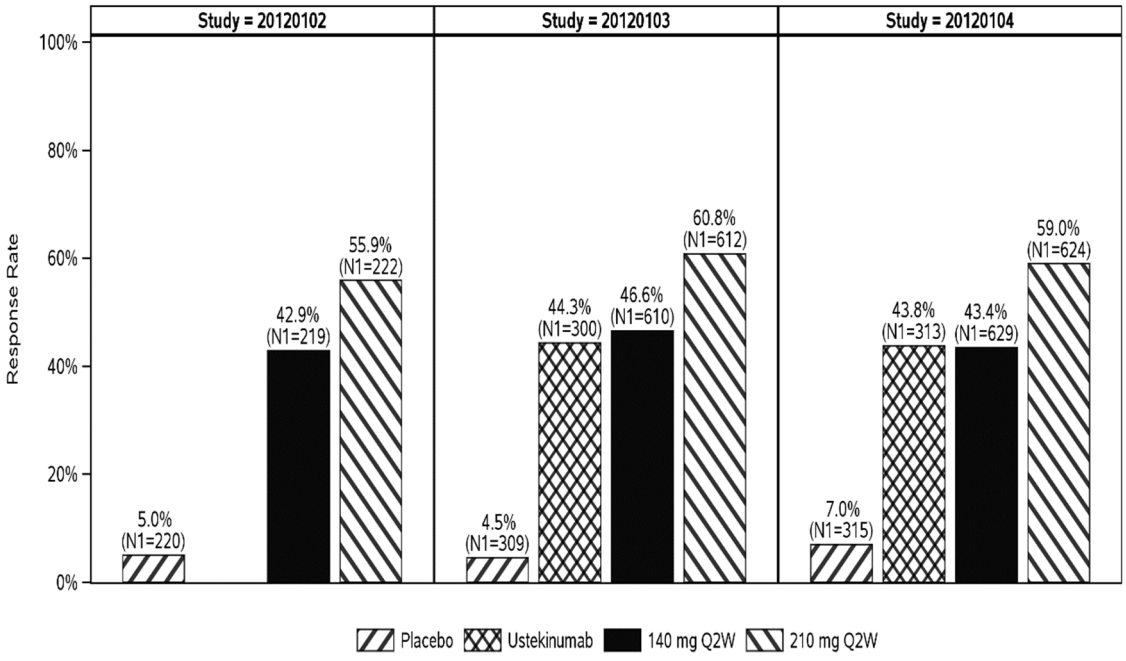
20120103 試験及び 20120104 試験の 210 mg Q2W/210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群、Ustekinumab/Ustekinumab 群における、Week 52 の PSI 合計スコア 0 の被験者の割合を併合解析した。併合解析では、Week 52 における PSI 合計スコア 0 の被験者の割合は、210 mg Q2W/210 mg Q2W 群で 31.3%、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群で 21.5%、Ustekinumab/Ustekinumab 群で 18.5%であった。210 mg Q2W/210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W

群/140 mg Q2W 群及び Ustekinumab/Ustekinumab 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）が、140 mg Q2W 群/140 mg Q2W 群と Ustekinumab/Ustekinumab 群との間に差は認められなかった。なお、Week 52 における PSI responder の割合は 210 mg Q2W/210 mg Q2W 群で 53.1%（95%CI：47.6~58.5）であった。

2）DLQI

海外第 III 相臨床試験 3 試験について、試験ごとに Week 12 における DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合を図 2.5.4.4.1.6-1に示した。また、Week 12 における DLQI の合計スコアがベースラインから 5 点以上改善した被験者（DLQI responder）の割合を検討した。いずれの試験においても、Week 12 における DLQI responder の割合及び Week 12 における DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合は、いずれも 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。また、210 mg Q2W 群では、ウステキヌマブ群と比較して高値を示した。併合解析を実施した結果、Week 12 の DLQI responder の割合及び DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合について、各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められた。

図2.5.4.4.1.6-1　Week 12 における DLQI の合計スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（NRI）（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



N1 = Number of subjects randomized and had a valid measurement value at week 12, after imputation.
Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase.

20120103 試験及び 20120104 試験での Week 52 における DLQI responder の割合は、20120103 試験及び 20120104 試験ではそれぞれ 210 mg Q2W 群で 59.4%及び 59.3%、140 mg Q2W 群で 43.0%及び 44.4%、140 mg Q4W 群で 9.6%及び 15.8%、140 mg Q8W 群で 5.8%及び 7.6%であった。いずれの試験でも、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。

また、Week 52 における DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合は、20120103 試験及び 20120104 試験ではそれぞれ 210 mg Q2W 群で 53.6%及び 49.4%、140 mg Q2W 群で 36.8%及び 36.4%、140 mg Q4W 群で 7.5%及び 12.3%、140 mg Q8W 群で 3.6%及び 2.9%であった。いずれの試験でも、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群のいずれと比較しても有意に高い割合を示した（p<0.001）。また、140 mg Q2W 群では、140 mg Q4W 群及び 140 mg Q8W 群と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。併合解析を実施した結果、Week 52 の DLQI responder の割合及び DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合について、各試験の結果と併合解析結果で一貫性が認められた。

4827-003 試験では、各評価時点の DLQI の合計スコアについて、4827-002 試験のベースラインからの投与群ごとの変化量及び DLQI の合計スコアがベースラインから 5 点以上改善した被験者（DLQI responder）の割合、DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点、DLQI の合計スコアが 0 点の被験者の割合を評価した。DLQI の変化量は、140 mg Q2W 群では Week 0 に−5.9±7.8（平均値±標準偏差、以下同様）であり、Week 12 に−8.7±7.6 となり、その後は−9.0 前後で推移し、Week 52 では−9.3±7.2 であった。210 mg Q2W 群では Week 0 に−5.1±8.0 であり、Week 12 に−7.7±6.5 となり、その後は−8.0 前後で推移し、Week 52 では−8.1±6.8 であった。4827-002 試験からの投与群別では 4827-002 試験から一定用量の 140 mg/140 mg Q2W 群及び 210 mg/210 mg Q2W 群で、Week 0 の値をその後も維持した。

DLQI responder の割合は、140 mg Q2W 群では Week 0 に 65.5%、Week 12~52 は 83.3~92.0%で推移し、最終評価時点では 79.3%であった。DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合及び 0 点の被験者の割合は、最終評価時点でそれぞれ 57.5%及び 42.5%であった。同様に、210 mg Q2W 群での DLQI responder の割合は、Week 0 に 72.7%、Week 12~52 は 81.8~88.5%で推移し、最終評価時点では 87.3%であった。DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合及び 0 点の被験者の割合は、最終評価時点でそれぞれ 75.0%及び 50.0%であった。

20090403 試験では、各評価時点の DLQI 合計スコア、ベースラインからスコアが 5 点以上低下又はスコア「0」（DLQI response）を認めた被験者数及び割合、合計スコアが 0 点になった被験者数及び割合を評価した。DLQI 合計スコアの平均値は、20090403 試験のベースラインと比較して低下し、改善が認められた。DLQI response を認めた被験者の割合は、ベースラインから Week 12 まで増加した。Week 168 では 90%超の被験者に DLQI response を認め、スコア「0」であった被験者は 60%超であった。また、DLQI の結果は、210 mg 投与を継続した被験者と 140 mg に減量した被験者とで同様であった。

3）HADS

20120102 試験では、被験者の抑うつ及び不安について、HADS を用いて評価した。

抑うつスケールについて、Week 12 における HADS の抑うつに関するスコアは、210 mg Q2W 群で 3.4±3.4、140 mg Q2W 群で 3.5±3.6、プラセボ群で 5.5±4.4 であり、各 KHK4827 群とプラセボ群の評価の差は 210 mg Q2W で−2.1、140 mg Q2W 群で−1.9 で、いずれもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（p<0.001）。HADS 抑うつスコアの有意な改善は Week 2 から認められ、Week 12 以降も KHK4827 の投与を継続した被験者では Week 52 まで維持していた。

不安スケールについて、Week 12 における HADS の不安に関するスコアは、210 mg Q2W 群で 4.9±3.7、140 mg Q2W 群で 5.0±3.9、プラセボ群で 6.2±4.4 であり、各 KHK482 群とプラセボ群の評価の差は 210 mg Q2W で−1.5、140 mg Q2W 群で−1.3 で、いずれもプラセボ群と比較して有意

な改善が認められた(p<0.001)。HADS 不安スコアの有意な改善は Week 2 から認められ、Week 12 以降も KHK4827 の投与を継続した被験者では Week 52 まで維持していた。

2.5.4.4.1.7 Complete clearance（局面型皮疹の完全消失）の臨床的意義（5.3.5.3-4）

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の成績を併合し、局面型皮疹の完全消失（PASI 100 反応又は sPGA 0）の臨床的意義について検討した。

1） 局面型皮疹が完全に消失した被験者（PASI 100 反応又は sPGA 0）では、完全に消失しなかった被験者（PASI 75 反応達成 PASI 100 反応未達成、PASI 75 反応達成 PASI 90 反応未達成、PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成、sPGA 1）と比較して、以下の結果が得られた。
- Week 12 及び 52 における PSI responder 及び PSI 合計スコア 0（乾癬症状が全く深刻ではない状態）の被験者の割合が有意に高値であった。
- Week 12 及び 52 における DLQI の合計スコアが 0（QOL に全く影響を及ぼさない状態）及び DLQI の合計スコアが 0 又は 1 の被験者の割合が有意に高値であった。
- Week 12 及び 52 における BSA 未反応被験者（BSA involvement≥6%）の割合及び平均 BSA が有意に低値であった。

2） PASI 100 反応達成被験者と PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成の間には臨床的に意味のある差が認められた。
- Week 12 における PSI 合計スコア 0 の被験者の割合は、PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者で 16.1%、PASI 100 反応達成被験者では 44.5%であり、乾癬の徴候及び症状の重症度が全く深刻ではない被験者の割合が約 3 倍に上昇した。
- Week 12 における DLQI の合計スコアが 0 の被験者の割合は、PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者で 34.3%、PASI 100 反応達成被験者では 60.9%であり、乾癬であることが QOL に全く影響しない被験者の割合が約 2 倍に上昇した。

3） 導入期において、Week 12 までの評価時に一定の有効性が認められた被験者のうち、いずれの評価時においても局面型皮疹が完全に消失した被験者では、この期間中の 50%以上の日で症状が完全に消失した。一方、いずれの評価時においても PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者では、この期間中に症状が完全に消失した日数が 25%未満であった。更に、いずれの評価時においても局面型皮疹が完全に消失した被験者では、局面型皮疹が完全に消失しなかった被験者と比較して、症状消失（PSI 合計スコア 0）被験者の割合が有意に高く、症状消失の期間が有意に長く、症状消失した日の割合が有意に高かった。

4） 以上の結果について、生物学的製剤使用歴の有無別、生物学的製剤不応歴の有無別、体重別、性別、全身療法不応又は禁忌の有無別、試験別、治験薬別で部分集団解析した場合でも、各部分集団で差は認められなかった。

5） PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者のように高い有効性が認められたものの局面型皮疹が完全に消失しなかった被験者では、臨床的に有意な疾患の残存が認められた。
- PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者では、Week 12 における BSA の平均値が 3.88（体全体で手のひら 4 個サイズの病変を有する）であった。一方、PASI 100 反応達成被験者では 0.06 であった。

- PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成が継続している被験者では、Week 12 における PSI の合計スコアの平均値が 3.5 であった。多く発現した徴候及び症状は発赤（66.2%）、そう痒（62.1%）、剥離（52.6%）、落屑（50.6%）であり、27.6%の被験者で疼痛が発現した。一方、PASI 100 反応達成被験者での Week 12 における PSI の合計スコアの平均値は 1.7 であり、発赤（38.0%）、そう痒（35.5%）、剥離（23.8%）、落屑（19.3%）、疼痛が発現した被験者は 16.7%であった。
- PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者では、DLQI の合計スコアの平均値が 2.2 であった。DLQI の合計スコアが 2 以上の場合、QOL に影響を及ぼすとされている。PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者で最も影響があった項目は「症状・感情」であり、これらの被験者のうちでスコア 0 であったのは 39.6%であったが、PASI 100 反応達成被験者では 65.7%がスコア 0 であった。

以上より、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者において、局面型皮疹が完全に消失することは有効性及び PRO において臨床的意義のあることが示された。

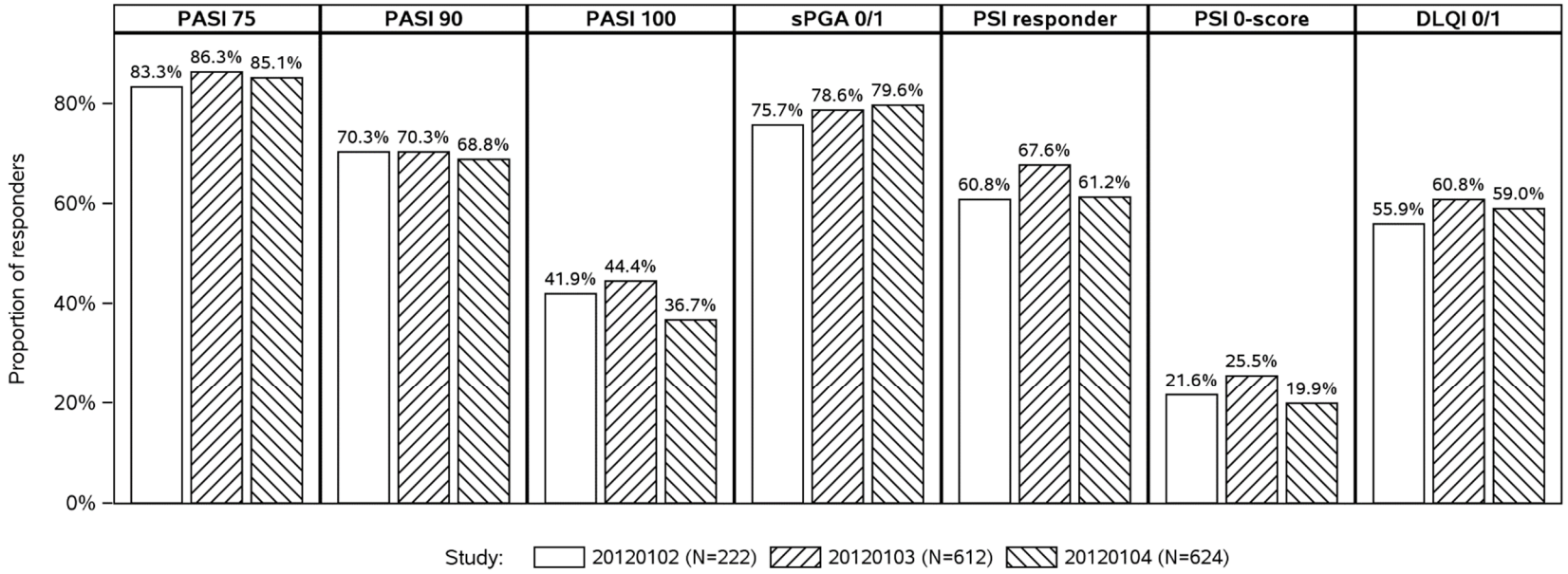
具体的には、以下である。

- PASI 75 反応達成 PASI 100 反応未達成、PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成、sPGA 1 と PASI 100 反応達成及び sPGA 0 の間には、患者報告徴候、疾患の重症度、患者の QOL において顕著な差が認められ、両者の間に臨床的に意味のある差が認められた。
- PASI 100 反応と sPGA 0 には 99.9%の相関が認められたことから、PASI 100 反応は局面型皮疹の完全消失の指標になることが示唆された。
- 局面型皮疹が完全に消失した被験者で安全性が確認された（2.7.4）。

2.5.4.4.1.8 第 III 相臨床試験における KHK4827 210mg Q2W の有効性

第 III 相臨床試験 3 試験を通じて、KHK4827 の 210 mg Q2W 群は、臨床的な主要評価項目及び重要な副次評価項目、並びに PRO に関する評価項目等のあらゆる評価項目において一貫性のある有効性を示した（図 2.5.4.4.1.8-1）。更に、上記の評価項目のいずれにおいても、210 mg Q2W 群は、140 mg Q2W 群と比較して優れた有効性が一貫して示された。主要な評価項目である PASI 75 反応割合での比較では、今回の第 III 相臨床試験における 210 mg Q2W 群は、140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群よりも有意に有効性が高かった。PASI 100 反応に関しては、210 mg Q2W 群は、ウステキヌマブ群に比べて約 2 倍の達成割合を示した（図 2.5.4.4.1.1-2）。

図2.5.4.4.1.8-1　Week 12 における KHK4827 210 mg Q2W の有効性（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験；FAS）



Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data

2.5.4.4.2 関節症性乾癬（2.7.3.3.2.2）

関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性は、国内 4827-002 試験（5.3.5.1-1）及び 4827-003 試験（5.3.5.2-1）、並びに海外 20101227 試験（5.3.5.1-6~8）で評価した。

1）二重盲検比較期における試験成績（Day 1~Week 12）

（1）Week 12 における ACR 20（主要評価項目）

20101227 試験の Week 12 における ACR 20 達成被験者及びその割合（NRI）を表 2.5.4.4.2-1に示した。Week 12 の ACR 20 達成割合は、140 mg Q2W 群で 36.8%（21 名/57 名）、280 mg Q2W 群で 39.3%（22 名/56 名）と、プラセボ群の 18.2%（10 名/55 名）と比較していずれも高値であり、KHK4827 群とプラセボ群との差はそれぞれ 18.7%（p=0.0314）及び 21.1%（p=0.0156）であった。また、280 mg Q2W 群と 140 mg Q2W 群の ACR 20 達成割合の差は 2.4%（p=0.8017）であった。

表2.5.4.4.2-1 Week 12 における ACR 20 達成被験者及びその割合（NRI）（20101227 試験；二重盲検比較期）

	プラセボ（N=55）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=57）	280 mg Q2W（N=56）
ACR 20（NRI）			
Response rate - n/N（%）	10/55（18.2）	21/57（36.8）	22/56（39.3）
プラセボ群との差（%）		18.7	21.1
95%CI（%）		（2.5, 34.8）	（4.7, 37.5）
p-value		0.0314	0.0156

The comparison is between each KHK4827 dose group and placebo, p-value is nominal p-value without multiplicity adjustment based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, ≤100 kg).
NRI = Non-responder imputation is used to impute the missing data.
N = Number of subjects who were randomized; n = Number of responders; % = n / N* 100.

4827-002 試験では、FAS のうち事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者（ベースライン時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のどちらか（又は両方）が 0 の被験者は除く）（プラセボ群 5 名、70 mg Q2W 群 5 名、140 mg Q2W 群 5 名、210 mg Q2W 群 4 名）を対象に、Week 12 における ACR 20 達成被験者及びその割合（NRI）を表 2.5.4.4.2-2に示した。Week 12 における ACR 20 達成被験者は、プラセボ群では認められなかったが、70、140、210 mg Q2W 群で、それぞれ 1 名（20.0%）、2 名（40.0%）、4 名（100%）に認められた。

表2.5.4.4.2-2 Week 12 における ACR 20 達成被験者及びその割合（NRI）（4827-002 試験）

	Placebo	KHK4827		
	N = 5	70 mg Q2W N = 5	140 mg Q2W N = 5	210 mg Q2W N = 4
ACR 20 at Week 12				
	0	1 (20.0%)	2 (40.0%)	4 (100.0%)

N: Number of subjects who were randomized, diagnosed with psoriatic arthritis and can be evaluate ACR responses
Non-Responder Imputation (NRI) is used to impute missing data.

（2）Week 12 における ACR 50/70

20101227 試験の Week 12 における ACR 50/70 達成被験者及びその割合（NRI）を表 2.5.4.4.2-3に示した。Week 12 における ACR 50 達成割合は、プラセボ群の 3.6%（2 名/55 名）と比較して KHK4827 群では 140 mg Q2W 群で 14.0%（8 名/57 名、p=0.0506）、280 mg Q2W 群で 14.3%（8

名/56 名、p=0.0469）と高値であった。Week 12 における ACR 70 達成割合は、プラセボ群の 0%（0 名/55 名）と比較して KHK4827 群では 140 mg Q2W 群で 5.3%（3 名/57 名、p=0.0852）、280 mg Q2W 群で 5.4%（3 名/56 名、p=0.0809）と少数であり、プラセボ群との差は認められなかった。

表2.5.4.4.2-3 Week 12 における ACR 50/70 達成被験者及びその割合（NRI）（20101227 試験；二重盲検比較期）

	プラセボ（N=55）	KHK4827	
		140 mg Q2W（N=57）	280 mg Q2W（N=56）
ACR 50（NRI）			
Response rate - n/N（%）	2/55（3.6）	8/57（14.0）	8/56（14.3）
プラセボ群との差（%）		10.4	10.6
95%CI（%）		（0.1, 20.7）	（0.2, 21.1）
p-value		0.0506	0.0469
ACR 70（NRI）			
Response rate - n/N（%）	0/55（0.0）	3/57（5.3）	3/56（5.4）
プラセボ群との差（%）		5.3	5.4
95%CI（%）		（−0.5, 11.1）	（−0.5, 11.3）
p-value		0.0852	0.0809

The comparison is between each KHK4827 dose group and placebo, p-value is nominal p-value without multiplicity adjustment based on Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for prior biologic use and baseline weight group (>100 kg, ≤100 kg)
NRI = Non-responder imputation is used to impute the missing data.
N = Number of subjects who were randomized; n = Number of responders; % = n / N* 100.

4827-002 試験での Week 12 における ACR 50/70 達成被験者は、プラセボ群、70、140 mg Q2W 群では認められず、210 mg Q2W 群でいずれも 1 名（25.0%）に認められた。

（3）Week 12 における ACR 構成項目

20101227 試験での ACR の個々の構成項目は、圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、健康評価質問票機能障害指数（HAQ-DI）、C 反応性蛋白（CRP）及び赤血球沈降率（ESR）とした。Week 12 における ACR 構成項目について、圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性全般の評価は、いずれの KHK4827 群においてもプラセボ群と比較して改善した（p<0.05）。被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI、CRP 及び ESR については、280 mg Q2W 群の CRP（p=0.0204）を除き、KHK4827 各投与群をプラセボ群と比較したとき、いずれの投与群も差は認められなかった（p>0.05）。

（4）Week 12 における CDAI

20101227 試験では、Week 12 における CDAI スコア及び CDAI スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 21.34（2.34）及び−10.62（1.63）、280 mg Q2W 群で 20.68（1.75）及び−11.29（1.25）であり、いずれもプラセボ群の 27.96（1.96）及び−4.00（1.39）と比較して差が認められた（p<0.05）。

（5）Week 12 における DAS28

20101227 試験では、DAS28 スコア及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、140 mg Q2W 群で 4.48（0.24）及び−1.08（0.19）、280 mg Q2W 群で 4.49（0.18）及び−1.07（0.13）であり、いずれもプラセボ群の 5.20（0.20）及び−0.36（0.17）と比較して差が認められた（p<0.05）。

2）長期投与期における試験成績（Week 12~108）

20101227 試験では、すべての被験者が Week 24 を完了した時点までの Week 12~24 の結果について、長期投与期での KHK4827 の用量変更が必要かどうかを決定するために中間解析を実施した。Week 12 の結果に基づいた PK/PD 解析では、投与量 140 mg でほぼ最大反応が認められ、210 mg で 280 mg と同様の有効性が示されると予測された。Week 12~24 の結果では、KHK4827 の効果が持続していることが示され、投与量 280 mg での安全性が確認された（5.3.5.1-6、5.3.5.1-7）。これらの Week 24 までの中間解析結果に基づき、長期投与期（~Week 264）での 2 週に 1 回の投与量を全被験者で 280 mg から 210 mg へと変更した。したがって、以下の長期投与期（Week 12~108）の評価における Week 24 以降の結果には、投与量 280 mg 及び 210 mg の評価が含まれる。

（1）ACR 20/50/70

20101227 試験では、長期投与期での ACR 20 達成割合は、プラセボ/280 mg Q2W 群、140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群でいずれも Week 12（それぞれ 19.2%、39.6%、44.0%）から Week 24（それぞれ 43.5%、51.1%、64.4%）にかけて上昇した。ACR 50 達成割合でも同様に、プラセボ/280 mg Q2W 群、140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群でいずれも Week 12（それぞれ 3.8%、15.1%、15.7%）から Week 24（それぞれ 19.6%、32.7%、33.3%）にかけて上昇した。ACR 70 達成割合では、140 mg/280 mg Q2W 群及び 280 mg/280 mg Q2W 群でいずれも Week 12（それぞれ 5.7%及び 5.9%）から Week 24（それぞれ 14.3%及び 8.9%）にかけて上昇した。プラセボ/280 mg Q2W 群では Week 12 及び Week 24 ともに 0%（0 名）であった（5.3.5.1-7）。

Week 24 から Week 108 における ACR 20/50/70 達成被験者数及びその割合（NRI）を表 2.5.4.4.2-4に示した。Week 24、Week 52、Week 108 における ACR 20 達成割合はそれぞれ 52.9%、59.4%、55.2%、ACR 50 達成割合はそれぞれ 28.6%、36.8%、31.2%、ACR 70 達成割合は 7.8%、14.1%、13.8%であり、Week 24 以降も関節症状の改善効果が持続した。

表2.5.4.4.2-4 ACR 20/50/70 達成被験者数及びその割合（Observed）（20101227 試験；長期投与期）

	Total (N = 168)			
	Week 24	Week 52	Week 72	Week 108
ACR 20				
Response rate - n/N1 (%)	73/138（52.9）	79/133（59.4）	77/125（61.6）	58/105（55.2）
95%CI of response rate (%)	（44.2, 61.4）	（50.5, 67.8）	（52.5, 70.2）	（45.2, 65.0）
ACR 50				
Response rate - n/N1 (%)	40/140（28.6）	49/133（36.8）	40/125（32.0）	34/109（31.2）
95%CI of response rate (%)	（21.3, 36.8）	（28.6, 45.6）	（23.9, 40.9）	（22.7, 40.8）
ACR 70				
Response rate - n/N1 (%)	11/141（7.8）	19/135（14.1）	13/125（10.4）	15/109（13.8）
95%CI of response rate (%)	（4.0, 13.5）	（8.7, 21.1）	（5.7, 17.1）	（7.9, 21.7）

Subjects who entered the open-label phase received KHK4827 280 mg every other week and were switched to 210 mg every other week after the implementation of protocol amendment 2.
ACR = American College of Rheumatology; CI = confidence interval; N = Number of subjects who were randomized;
N1 = Number of subjects who were randomized and had non-missing value for corresponding endpoint at the specified visit;
n = Number of responders; % = n/N1*100

4827-003 試験では、FAS のうち 4827-002 試験の事前検査時に関節症性乾癬と診断された被験者（ベースライン時の疼痛（圧痛）関節数、腫脹関節数のどちらか（又は両方）が 0 の被験者

は除く）（140 mg Q2W 群 8 名、210 mg Q2W 群 8 名）を対象に、ACR 20/50/70 を達成した被験者数を表 2.5.4.4.2-5に示した。

4827-002 試験からの移行時（Week 0）に ACR 20 を達成していた被験者数は、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群でそれぞれ 8 名中 2 名（25.0%）及び 8 名中 5 名（62.5%）であり、Week 52 では、140 mg Q2W 群で 5 名中 3 名（60.0%）、210 mg Q2W 群では 8 名中 6 名（75.0%）であった。また、Week 0 に ACR 50/70 を達成していた被験者は、140 mg Q2W 群では認められず、210 mg Q2W 群ではいずれも 8 名中 1 名（12.5%）であった。その後は増加し、Week 52 では、140 mg Q2W 群でいずれも 5 名中 1 名（20.0%）、210 mg Q2W 群でいずれも 8 名中 5 名（62.5%）であった。

表2.5.4.4.2-5 各評価時点の ACR 20/50/70 達成被験者数（4827-003 試験）

Visit	Placebo/ 140 mg n/N	70 mg/ 140 mg n/N	140 mg/ 140 mg n/N	Placebo/ 210 mg n/N	70 mg/ 210 mg n/N	210 mg/ 210 mg n/N	140 mg Total n/N	210 mg Total n/N
ACR 20								
Week 0	0/2	0/1	2/5	0/1	1/3	4/4	2/8	5/8
Week 12	1/2	0/1	2/4	1/1	1/3	4/4	3/7	6/8
Week 24	0/2	-	2/4	1/1	2/3	4/4	2/6	7/8
Week 36	0/2	-	2/4	1/1	2/3	4/4	2/6	7/8
Week 52	1/2	-	2/3	1/1	2/3	3/4	3/5	6/8
EOS	1/2	0/1	2/5	1/1	2/3	3/4	3/8	6/8
ACR 50								
Week 0	0/2	0/1	0/5	0/1	0/3	1/4	0/8	1/8
Week 12	0/2	0/1	2/4	1/1	0/3	3/4	2/7	4/8
Week 24	0/2	-	1/4	1/1	2/3	4/4	1/6	7/8
Week 36	0/2	-	1/4	0/1	1/3	3/4	1/6	4/8
Week 52	0/2	-	1/3	1/1	1/3	3/4	1/5	5/8
EOS	0/2	0/1	1/5	1/1	1/3	3/4	1/8	5/8
ACR 70								
Week 0	0/2	0/1	0/5	0/1	0/3	1/4	0/8	1/8
Week 12	0/2	0/1	0/4	0/1	0/3	2/4	0/7	2/8
Week 24	0/2	-	1/4	0/1	0/3	3/4	1/6	3/8
Week 36	0/2	-	1/4	0/1	0/3	2/4	1/6	2/8
Week 52	0/2	-	1/3	1/1	1/3	3/4	1/5	5/8
EOS	0/2	0/1	1/5	1/1	1/3	3/4	1/8	5/8

Treatment Group: Treatment group in the 4827-002 study/Treatment group in the 4827-003 study
N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS
n: Number of responders at each visit
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

（2）ACR 構成項目

20101227 試験の各 ACR 構成項目におけるベースラインからの変化率は、Week 12 から Week 24 までの期間、280 mg/280 mg Q2W 群の腫脹関節数及び ESR、プラセボ/280 mg Q2W 群及び 280 mg/280 mg Q2W 群の CRP を除いて、すべての投与群で改善を維持した（5.3.5.1-7）。

Week 108 における ACR の個々の構成項目である圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI のベースラインからの変化率は、それぞれ−50.7%（57.0%）（平均値（標準偏差）、以下同様）、−37.1%（102.4%）、−33.9%（51.7%）、−59.8%（31.6%）、−28.4%（71.5%）、−19.52%（64.26%）であった。また、CRP 及び ESR のベースラインからの変化率は、それぞれ−11.62%（中央値、以下同様）及び−20.0%であった。

（3）CDAI

20101227 試験における Week 24 の CDAI スコアの平均値及びベースラインからの変化量の平均値は、すべての投与群で改善を示した。140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群ではいずれも Week 12 から Week 24 までスコア改善が維持され、プラセボ/280 mg Q2W 群では Week 24 に改善した（5.3.5.1-7）。

Week 108 における CDAI スコア及びベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 15.89 及び−15.31 であり、Week 24 と同様の値が持続した。

（4）DAS28

20101227 試験における Week 24 の DAS28 スコアの平均値及びベースラインからの変化量の平均値は、すべての投与群で改善を示した。140 mg/280 mg Q2W 群、280 mg/280 mg Q2W 群ではいずれも Week 12 から Week 24 までスコア改善が維持され、プラセボ/280 mg Q2W 群では Week 24 に改善した（5.3.5.1-7）。

Week 108 における DAS28 スコア及びベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 3.84 及び−1.62 で、Week 24 と同様の値が持続した。

その他、20101227 試験における指趾炎、leeds 腱付着部炎、PRO 評価項目である BASDAI スコア、PSI 及び SF-36 についても Week 24 ですべての投与群で改善を示した。

2.5.4.4.3　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症（2.7.3.3.2.3）

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は、国内で実施した 4827-004 試験（5.3.5.2-4）の 1 試験で評価した。

1）全般改善度（主要評価項目）

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性の評価では、全般改善度を主要評価項目とした。各評価時点の全般改善度について、原疾患ごとに各評価（寛解（Remission）、改善（Improved）、不変（No change）、悪化（Worsened））の被験者数及び割合を表 2.5.4.4.3-1に示した。また、「改善」以上（寛解及び改善）の被験者数及び割合を表 2.5.4.4.3-2に示した。

【膿疱性乾癬】

膿疱性乾癬患者では、Week 28 で「悪化」と判断され中止した 1 名を除く 11 名で、Week 10 までに「改善」以上の全般改善度が得られた。また、Week 10 以降一時的に「悪化」した被験者があったものの、Week 52 までその効果が持続した。Week 32 に全般改善度が「悪化」であった 1 名は、治験薬を 140 mg から 210 mg に増量しており、Week 40 以降の全般改善度は「改善」が得られた。最終評価時点は、12 名中、「寛解」が 7 名（58.3%）、「改善」が 4 名（33.3%）、「悪化」が 1 名（8.3%）であった。

【乾癬性紅皮症】

乾癬性紅皮症患者では、Week 2 で 18 名中 17 名（94.4%）が「改善」であり、Week 4 以降 Week 52 までの各評価時点では、すべての被験者が「改善」以上であった。最終評価時点では、18 名中、「寛解」が 12 名（66.7%）、「改善」が 6 名（33.3%）であった。

以上のように、膿疱性乾癬患者の 1 名を除いた被験者すべてで最終評価時点での全般改善度は「改善」以上であり、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症のいずれの疾患でも KHK4827 が有効であった。

表2.5.4.4.3-1 全般改善度（各評価時点）

Visit	Score	Pustular n/N (%)	Erythroderma n/N (%)
Clinical Global Impression			
Week 2	Remission	0/12	0/18
	Improved	9/12 (75.0%)	17/18 (94.4%)
	No change	3/12 (25.0%)	1/18 (5.6%)
	Worsened	0/12	0/18
Week 4	Remission	0/11	0/18
	Improved	8/11 (72.7%)	18/18 (100.0%)
	No change	2/11 (18.2%)	0/18
	Worsened	1/11 (9.1%)	0/18
Week 6	Remission	0/12	2/18 (11.1%)
	Improved	9/12 (75.0%)	16/18 (88.9%)
	No change	2/12 (16.7%)	0/18
	Worsened	1/12 (8.3%)	0/18
Week 8	Remission	3/12 (25.0%)	2/18 (11.1%)
	Improved	6/12 (50.0%)	16/18 (88.9%)
	No change	2/12 (16.7%)	0/18
	Worsened	1/12 (8.3%)	0/18
Week 10	Remission	3/12 (25.0%)	2/18 (11.1%)
	Improved	8/12 (66.7%)	16/18 (88.9%)
	No change	0/12	0/18
	Worsened	1/12 (8.3%)	0/18
Week 12	Remission	3/12 (25.0%)	3/18 (16.7%)
	Improved	7/12 (58.3%)	15/18 (83.3%)
	No change	1/12 (8.3%)	0/18
	Worsened	1/12 (8.3%)	0/18
Week 16	Remission	6/12 (50.0%)	4/18 (22.2%)
	Improved	5/12 (41.7%)	14/18 (77.8%)
	No change	1/12 (8.3%)	0/18
	Worsened	0/12	0/18
Week 20	Remission	5/12 (41.7%)	7/17 (41.2%)
	Improved	6/12 (50.0%)	10/17 (58.8%)
	No change	1/12 (8.3%)	0/17
	Worsened	0/12	0/17
Week 24	Remission	3/11 (27.3%)	7/16 (43.8%)
	Improved	7/11 (63.6%)	9/16 (56.3%)
	No change	0/11	0/16
	Worsened	1/11 (9.1%)	0/16
Week 28	Remission	4/12 (33.3%)	7/16 (43.8%)
	Improved	7/12 (58.3%)	9/16 (56.3%)
	No change	0/12	0/16
	Worsened	1/12 (8.3%)	0/16
Week 32	Remission	5/11 (45.5%)	7/16 (43.8%)
	Improved	5/11 (45.5%)	9/16 (56.3%)
	No change	0/11	0/16
	Worsened	1/11 (9.1%)	0/16
Week 36	Remission	7/11 (63.6%)	8/15 (53.3%)
	Improved	3/11 (27.3%)	7/15 (46.7%)
	No change	1/11 (9.1%)	0/15
	Worsened	0/11	0/15
Week 40	Remission	6/10 (60.0%)	10/15 (66.7%)
	Improved	3/10 (30.0%)	5/15 (33.3%)
	No change	1/10 (10.0%)	0/15
	Worsened	0/10	0/15

N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS.
n: Number of responders at each visit.

表2.5.4.4.3-1 全般改善度（各評価時点）（続き）

Visit	Score	Pustular n/N (%)	Erythroderma n/N (%)
Clinical Global Impression			
Week 44	Remission	6/10 (60.0%)	11/16 (68.8%)
	Improved	4/10 (40.0%)	5/16 (31.3%)
	No change	0/10	0/16
	Worsened	0/10	0/16
Week 48	Remission	6/10 (60.0%)	12/16 (75.0%)
	Improved	4/10 (40.0%)	4/16 (25.0%)
	No change	0/10	0/16
	Worsened	0/10	0/16
Week 52	Remission	6/10 (60.0%)	11/16 (68.8%)
	Improved	4/10 (40.0%)	5/16 (31.3%)
	No change	0/10	0/16
	Worsened	0/10	0/16
EOS	Remission	7/12 (58.3%)	12/18 (66.7%)
	Improved	4/12 (33.3%)	6/18 (33.3%)
	No change	0/12	0/18
	Worsened	1/12 (8.3%)	0/18

N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS.
n: Number of responders at each visit.
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

表2.5.4.4.3-2 各評価時点の全般改善度（改善以上）

Visit	Pustular n/N (%)	Erythroderma n/N (%)
Clinical Global Impression Remission or Improved		
Week 2	9/12 (75.0%)	17/18 (94.4%)
Week 4	8/11 (72.7%)	18/18 (100.0%)
Week 6	9/12 (75.0%)	18/18 (100.0%)
Week 8	9/12 (75.0%)	18/18 (100.0%)
Week 10	11/12 (91.7%)	18/18 (100.0%)
Week 12	10/12 (83.3%)	18/18 (100.0%)
Week 16	11/12 (91.7%)	18/18 (100.0%)
Week 20	11/12 (91.7%)	17/17 (100.0%)
Week 24	10/11 (90.9%)	16/16 (100.0%)
Week 28	11/12 (91.7%)	16/16 (100.0%)
Week 32	10/11 (90.9%)	16/16 (100.0%)
Week 36	10/11 (90.9%)	15/15 (100.0%)
Week 40	9/10 (90.0%)	15/15 (100.0%)
Week 44	10/10 (100.0%)	16/16 (100.0%)
Week 48	10/10 (100.0%)	16/16 (100.0%)
Week 52	10/10 (100.0%)	16/16 (100.0%)
EOS	11/12 (91.7%)	18/18 (100.0%)

N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS.
n: Number of responders at each visit.
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

2）PASI

（1）PASI スコア改善率

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者における各評価時点の PASI スコア改善率の推移を図2.5.4.4.3-1に示した。

【膿疱性乾癬】

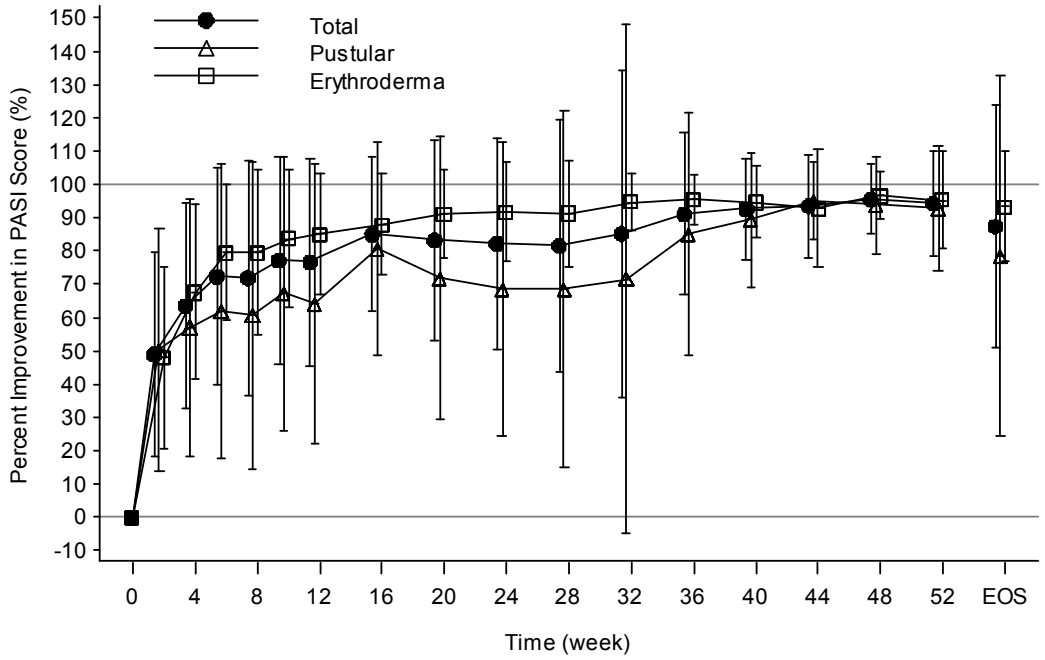
膿疱性乾癬患者における PASI スコア改善率は、Week 2 で 50.38±36.19%（平均値±標準偏差、以下同様）、Week 36 で 85%以上となり、Week 44 以降は 90%以上で推移した。Week 52（完了被験者 10 名）では 92.70±18.75%、最終評価時点では 78.52±54.20%であった。また、増量基準に合致し、Week 4 以降に 140 mg から 210 mg に増量した被験者は 3 名であった。すべての被験者で増量後に PASI スコア改善率は上昇し、Week 52 の PASI スコア改善率は 90%以上であった。

【乾癬性紅皮症】

乾癬性紅皮症患者における PASI スコア改善率は、Week 2 で 48.03±27.30%、Week 6 以降は 75%以上、Week 20 以降は 90%以上で推移した。Week 52（完了被験者 16 名）では 95.28±14.48%、最終評価時点では 93.41±16.40%であり、中止した 2 名の中止時点を加えても大きく変わることはなかった。また、増量基準に合致し、Week 4 以降に 140 mg から 210 mg に増量した被験者は 5 名であった。すべての被験者で増量後に PASI スコア改善率は上昇し、Week 52 の PASI スコア改善率は 90%以上であった。

以上のように、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症のいずれの疾患でも Week 2 の PASI スコア改善率が約 50%であり、早期から PASI スコアの改善を認めた。最終評価時点においては膿疱性乾癬患者で約 80%、乾癬性紅皮症患者では約 90%の PASI スコアの改善が認められた。また、140 mg から 210 mg に増量した被験者では、いずれの疾患の被験者でも増量後に PASI スコア改善率は上昇し、Week 52 の PASI スコア改善率は 90%以上であった。

図2.5.4.4.3-1　各評価時点の PASI スコア改善率（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

（2）PASI 50/75/90/100 反応

各評価時点の PASI 75 及び PASI 100 の反応割合の推移を、それぞれ図 2.5.4.4.3-2、図 2.5.4.4.3-3 に示した。また、PASI 50/75/90/100 反応割合に関して、全体及び原疾患ごとに各評価指標を達成した被験者数及び割合、少なくとも 1 時点で各評価指標を達成した被験者数及び割合を算出した（5.3.5.2-4）。

【膿疱性乾癬】

膿疱性乾癬患者での PASI 50 反応割合は Week 2 に 58.3%を示し、Week 10 に 75.0%となり、Week 32 以降は 90%以上で推移した。最終評価時点は 83.3%であった。PASI 75 反応割合は、Week 2 に 33.3%を示し、Week 6 以降 60%前後、Week 32~40 は 80%前後、Week 44~52 は 90%で推移した。PASI 90 反応割合は Week 4 に 27.3%を示し、Week 6 以降 30~50%、Week 32 に 80%

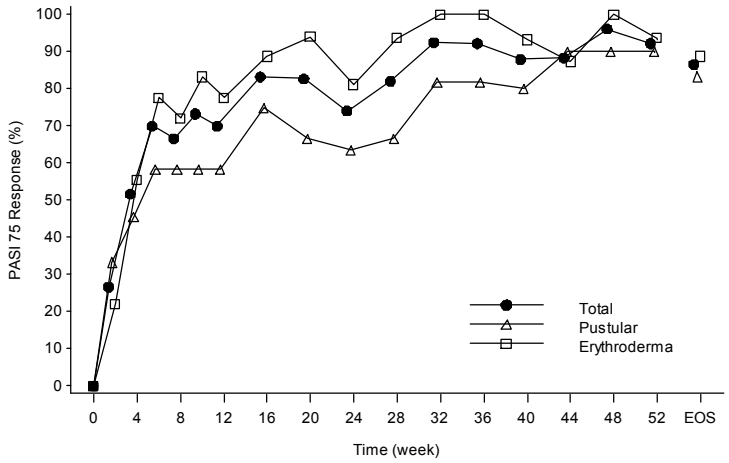
超となり、Week 52 では 90.0%であった。PASI 75 及び PASI 90 反応割合の最終評価時点はいずれも 83.3%であった。また、PASI 100 反応割合は Week 4 に 9.1%を示し、その後徐々に増加し、Week 32 以降は 60~70%で推移した。最終評価時点は 58.3%であった。

【乾癬性紅皮症】

乾癬性紅皮症患者での PASI 50 反応割合は Week 2 に 55.6%を示し、Week 4 で 77.8%、Week 6 以降は 88.9%となり、Week 12 以降は 90%以上で推移した。最終評価時点は 94.4%であった。PASI 75 反応割合は、Week 2 に 22.2%を示し、Week 6 に 70%超となり、Week 10 以降は 80~90%前後で推移した。Week 32、Week 36、Week 48 では 100%を示した。PASI 90 反応割合は Week 4 に 22.2%を示し、Week 8~16 は 50~60%、Week 20 に 70%超となり、その後徐々に増加し、Week 52 では 93.8%であった。PASI 75 及び PASI 90 反応割合の最終評価時点はいずれも 88.9%であった。また、PASI 100 反応割合は Week 6 に 5.6%を示し、その後徐々に増加し、Week 20~36 は 40%前後、Week 40 以降は 60%台で推移した。最終評価時点は 61.1%であった。

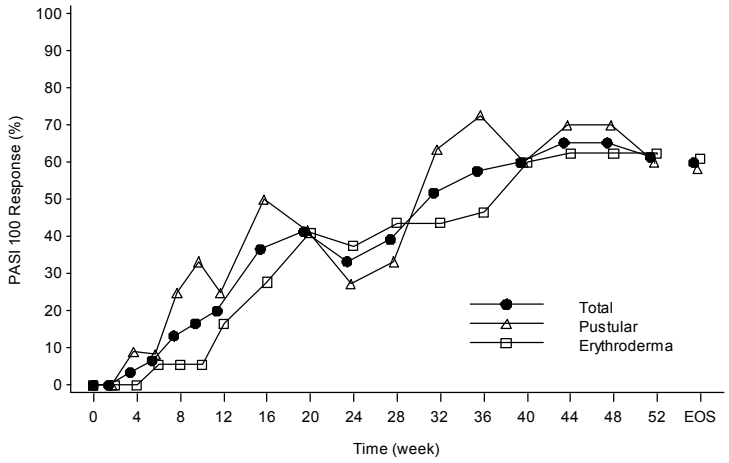
以上のように、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症のいずれの疾患でも PASI 50/75/90/100 反応は経時的に上昇し、最終評価時点における PASI 100 反応割合は約 60%であった。

図2.5.4.4.3-2 PASI 75 反応割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

図2.5.4.4.3-3 PASI 100 反応割合の推移



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

3）膿疱の程度スコア

【膿疱性乾癬】

膿疱の程度スコアについて、評価時点ごとに膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン（岩月 et al, 2010）に基づく各重症度分類（軽症: Mild、中等症: Moderate、重症: Severe）の被験者数及び割合を算出した（5.3.5.2-4）。また、各評価時点のスコア別（0~6 の各スコア（軽症）、7~10（中等症）、11~17（重症））の被験者数及び割合を算出し、表 2.5.4.4.3-3に示した。

ベースライン時の膿疱の程度スコアの重症度は、12 名中 10 名（83.3%）が「軽症」、2 名（16.7%）が「中等症」で、「重症」であった被験者はいなかった。Week 12 に「中等症」が 12 名中 1 名（8.3%）、Week 32 に「重症」が 10 名中 1 名（10.0%）で認められたのを除き、Week 2 以降、各評価時点で評価された被験者はすべて「軽症」であった。なお、Week 32 に「重症」であった 1 名は、増量基準に合致したため Week 32 以降 210 mg に増量して投与を継続し、Week 36 以降の評価では「軽症」に改善した。

ベースライン時の膿疱の程度スコアが「軽症」であった被験者のスコア別の内訳は、スコア 0 及び 1 はいずれも 12 名中 0 名、スコア 2 が 3 名、スコア 3、4、5 が各 2 名、スコア 6 が 1 名であった。治験薬投与開始後、Week 2 でスコア 1 が 4 名（33.3%）に認められ、Week 6 にスコア 0 が初めて 2 名（16.7%）に認められた。スコア 0 の割合は Week 6~24 では 8~33%、Week 28 以降は 40~60%で推移し、Week 52 では 10 名中 5 名（50.0%）であった。最終評価時点では、スコア 0 が 12 名中 6 名（50.0%）、スコア 1 が 5 名（41.7%）、スコア 5 が 1 名（8.3%）であった。

表2.5.4.4.3-3　各評価時点の膿疱の程度スコア別被験者数及びその割合

Visit	Mild							Moderate	Severe
	0 n/N (%)	1 n/N (%)	2 n/N (%)	3 n/N (%)	4 n/N (%)	5 n/N (%)	6 n/N (%)	7 - 10 n/N (%)	11 - 17 n/N (%)
Baseline	0/12	0/12	3/12 (25.0)	2/12 (16.7)	2/12 (16.7)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	0/12
Week 2	0/12	4/12 (33.3)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	3/12 (25.0)	0/12	0/12	0/12
Week 4	0/11	5/11 (45.5)	0/11	3/11 (27.3)	2/11 (18.2)	1/11 (9.1)	0/11	0/11	0/11
Week 6	2/12 (16.7)	4/12 (33.3)	0/12	3/12 (25.0)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	0/12	0/12	0/12
Week 8	2/12 (16.7)	5/12 (41.7)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12
Week 10	4/12 (33.3)	3/12 (25.0)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12
Week 12	3/12 (25.0)	5/12 (41.7)	0/12	3/12 (25.0)	0/12	0/12	0/12	1/12 (8.3)	0/12
Week 16	4/12 (33.3)	3/12 (25.0)	3/12 (25.0)	2/12 (16.7)	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
Week 20	1/12 (8.3)	7/12 (58.3)	0/12	3/12 (25.0)	0/12	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12
Week 24	2/11 (18.2)	6/11 (54.5)	1/11 (9.1)	2/11 (18.2)	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11
Week 28	5/12 (41.7)	4/12 (33.3)	1/12 (8.3)	1/12 (8.3)	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12	0/12
Week 32	4/10 (40.0)	4/10 (40.0)	1/10 (10.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10 (10.0)
Week 36	6/11 (54.5)	3/11 (27.3)	1/11 (9.1)	0/11	0/11	0/11	1/11 (9.1)	0/11	0/11

N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS. n: Number of subjects in each score.
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.
Severity is assessed according to the guidelines for diagnosis and treatment of generalized pustular psoriasis 2010 (岩月 et al, 2010).

表2.5.4.4.3-3 各評価時点の膿疱の程度スコア別被験者数及びその割合（続き）

Visit	Mild							Moderate	Severe
	0 n/N (%)	1 n/N (%)	2 n/N (%)	3 n/N (%)	4 n/N (%)	5 n/N (%)	6 n/N (%)	7 - 10 n/N (%)	11 - 17 n/N (%)
Week 40	4/10 (40.0)	4/10 (40.0)	2/10 (20.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Week 44	6/10 (60.0)	4/10 (40.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Week 48	5/10 (50.0)	3/10 (30.0)	2/10 (20.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Week 52	5/10 (50.0)	5/10 (50.0)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
EOS	6/12 (50.0)	5/12 (41.7)	0/12	0/12	0/12	1/12 (8.3)	0/12	0/12	0/12

N: Number of subjects who had an assessment at each visit in the FAS. n: Number of subjects in each score.
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.
Severity is assessed according to the guidelines for diagnosis and treatment of generalized pustular psoriasis 2010 (岩月 et al, 2010).

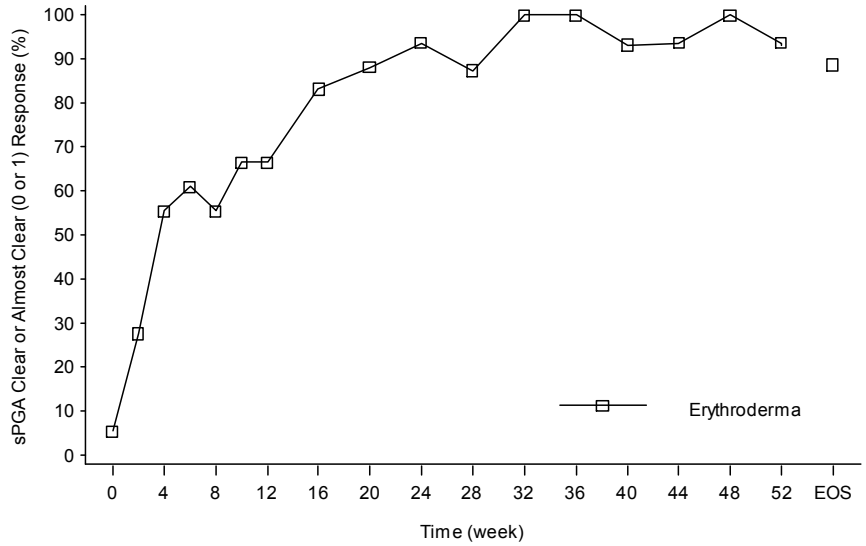
4）sPGA 及び BSA 変化量

【乾癬性紅皮症】

sPGA について、各スコア（0: Clear、1: Almost Clear、2: Mild、3: Moderate、4: Severe、5: Very Severe）のうち、各評価時点の sPGA が 0 又は 1 であった被験者割合の推移を図 2.5.4.4.3-4に示した。

ベースライン時では、sPGA 0 の被験者は認められず、sPGA 1 が 18 名中 1 名（5.6%）、sPGA 2 が 5 名（27.8%）、sPGA 3 及び sPGA 4 が各 3 名（16.7%）、sPGA 5 が 6 名（33.3%）であった。各評価時点では、sPGA 0 又は 1 の割合は、Week 2 で 27.8%、Week 4~8 は 60%前後で推移し、Week 12 には 66.7%を示した。Week 16 以降は 80%超で推移し、Week 32、Week 36、Week 48 ではいずれも 100%を示した。Week 52 では 93.8%、最終評価時点では 88.9%であった。sPGA 0 の被験者は Week 6 で 1 名（5.6%）に認められ、Week 12 に 4 名（22.2%）、Week 16~32 には 7~8 名（39~50%）に増加し、Week 36 以降の被験者の割合は 60~75%で推移した。一方で、sPGA 3~5 の被験者は Week 2 以降徐々に減少し、Week 24~52 では 0 名であった。なお、ベースライン時に 6 名（33.3%）に認められた sPGA 5 は、Week 2 以降は 0 名であった。最終評価時点では、sPGA 0 が 12 名（66.7%）、sPGA 1 が 4 名（22.2%）、sPGA 2 及び sPGA 3 が各 1 名（5.6%）であった。

図2.5.4.4.3-4　sPGA 0/1 の被験者割合の推移

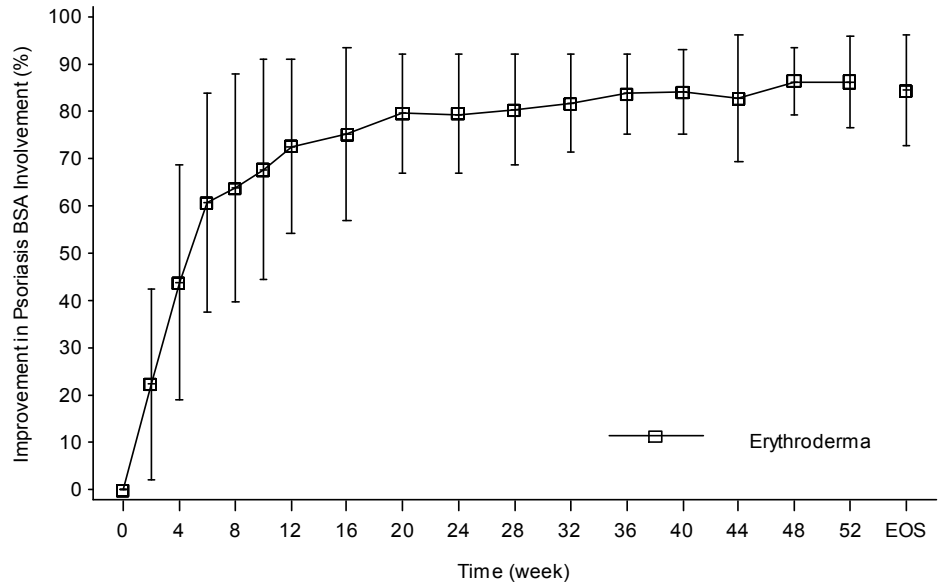


End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

各評価時点のベースライン時からの BSA 変化量（改善度）の推移を図 2.5.4.4.3-5に示した。

ベースライン時の BSA は 87.94±4.60%であった。ベースライン時からの BSA 変化量は、Week 2 で 22.44±20.11%、Week 6 で 60.82±23.00%で 60%超となり、その後徐々に増加し、Week 20 以降は 80%前後で推移した。Week 52 では 86.44±9.58%、最終評価時点では 84.61±11.65%であった。

図2.5.4.4.3-5　各評価時点の BSA（乾癬症部位）変化量（Mean±SD）



End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.
Improvement in Psoriasis BSA = BSA at baseline − BSA at each visit

5）全般改善度と他の評価項目の推移

主要評価項目である全般改善度評価は、当該治験で規定した評価項目以外の全身状態も踏まえて評価医師が判断したものである。膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症状を伴う乾癬性紅皮症患者について、全般改善度と他の評価項目の推移との関連を検討した結果、PASI スコアや膿

疱性乾癬患者の膿疱の程度スコア等の推移と全般改善度評価が完全一致するわけではないものの、各被験者の全般改善度と他の評価項目の推移はおおむね一致していた。

6）全身症状の改善

全身炎症反応症候群である膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は、皮膚症状のみでなく多様な症状が存在する。特に膿疱性乾癬は、関節、眼、肺及び心臓等の皮膚外臓器症状を示すことがある。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症それぞれの全身症状に対する KHK4827 の有効性について検討した。なお、皮膚症状以外の症状として、関節症状の評価を行ったが、ベースライン時に関節症状を伴った被験者は乾癬性紅皮症の 1 名のみであった。

【膿疱性乾癬】

乾癬所見及び乾癬に伴う全身症状を考慮して評価する全般改善度評価では、Week 2 で 12 名中 9 名（75.0%）が「改善」であり、Week 28 で「悪化」と判断され中止した 1 名を除く 11 名で、Week 10 までに「改善」以上の全般改善度が得られ、Week 52 までその効果が持続した。最終評価時点は、12 名中、「寛解」が 7 名（58.3%）、「改善」が 4 名（33.3%）、「悪化」が 1 名（8.3%）であり、KHK4827 の長期投与において、ほとんどの被験者で全身症状を含めた乾癬症状のコントロールが可能であった。しかしながら、当該疾患は改善と再発を繰り返す特徴を有し、本治験期間においても全身症状を含む原疾患の悪化により、膿疱の程度スコアが 7 以上（中等症以上）の治験薬増量の基準に該当し、治験薬投与を 210 mg に増量した被験者が 3 名認められた。これらの治験薬を増量した 3 名では、皮膚症状及び全身症状・検査所見が悪化し、膿疱の程度スコアが上昇したものの、治験薬増量により速やかに皮膚症状及び全身症状・検査所見が改善した。これらのことから、被験者数は少ないが、KHK4827 は膿疱性乾癬の皮膚症状のみでなく全身症状への効果も確認できた。また、原疾患が悪化したものの増量基準に該当せず中止した被験者が 1 名認められた。本被験者は、皮膚症状及び全身症状・検査所見に明らかな改善が認められなかったが、治験薬増量に至らず中止した。

【乾癬性紅皮症】

乾癬所見及び乾癬に伴う全身症状を考慮して評価する全般改善度評価では、Week 2 で 18 名中 17 名（94.4%）が「改善」であり、Week 4 以降 Week 52 までの各評価時点では、すべての被験者が「改善」以上であった。最終評価時点では、18 名中、「寛解」が 12 名（66.7%）、「改善」が 6 名（33.3%）であり、KHK4827 の長期投与において、全被験者の全身症状を含めた乾癬症状が改善した。

乾癬性紅皮症では、PASI 改善率が 50%未満の治験薬増量基準に該当し、治験薬投与を 210 mg に増量した被験者が 5 名認められたが、増量により皮膚症状は速やかに改善し、PASI スコアは Week 52 まで低値を維持した。しかしながら、乾癬症状の悪化に伴う明らかな炎症反応性検査項目の変動（白血球数及び CRP の上昇等）や体温の上昇は認められなかった。治験薬を増量しなかった被験者では、治験薬投与開始後速やかに白血球数又は CRP が低下した被験者が数名認められたが、治験薬投与開始後も高値を維持した被験者も認められた。

以上のように、乾癬性紅皮症では全被験者の皮膚症状が改善し、全身症状・検査所見においても一部の被験者では改善傾向を示し、ベースライン時より悪化した被験者は認められなかった。Week 52 までの長期投与において、原疾患に伴う明らかな全身症状の悪化は認められず、全身状態を含めた乾癬性紅皮症のコントロールが可能であった。

7）PRO 評価項目

（1）SF-36

【膿疱性乾癬】

ベースライン時の Physical Component Summary は 45.16±14.62、Week 4 から Week 52 のベースライン時からの変化量は−1.53±7.58~3.71±10.87（最小~最大、以下同様）、最終評価時点では 0.93±14.29 であった。また、ベースライン時の Mental Component Summary は 48.60±9.96、Week 4 から Week 52 のベースライン時からの変化量は−1.99±12.49~6.27±4.01、最終評価時点での変化量は 3.13±6.15 であった。

【乾癬性紅皮症】

ベースライン時の Physical Component Summary は 48.99±12.03、Week 4 から Week 52 のベースライン時からの変化量は−2.54±8.18~5.59±11.70、最終評価時点では 3.26±12.60 であった。また、ベースライン時の Mental Component Summary は 47.94±11.19、Week 4 から Week 52 のベースライン時からの変化量は 3.86±7.73~5.59±7.17、最終評価時点での変化量は 6.23±7.11 であった。

（2）DLQI

各評価時点の DLQI の合計スコア及び DLQI 合計スコアの変化量を原疾患ごとに算出した。DLQI の合計スコアがベースラインから 5 点以上改善した被験者（DLQI responder）の割合、DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点、DLQI の合計スコアが 0 点の被験者の割合を表 2.5.4.4.3-4に示した。

【膿疱性乾癬】

ベースライン時の DLQI 合計スコアは 7.9±5.5、Week 4 から Week 52 の DLQI 合計スコアのベースライン時からの変化量は−2.8±5.5~−6.6±5.5、最終評価時点では−5.5±6.6 であった。

DLQI responder の割合は、Week 4~24 は 50%前後、Week 36~52 は 80%超で推移し、最終評価時点では 71.4%であった。DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合及び 0 点の被験者の割合は、最終評価時点でそれぞれ 66.7%及び 41.7%であった。

【乾癬性紅皮症】

ベースライン時の DLQI 合計スコアは 7.1±6.8、Week 4 から Week 52 の DLQI 合計スコアのベースライン時からの変化量は−4.2±5.2~−5.8±6.0、最終評価時点では−6.1±6.3 であった。

DLQI responder の割合は、Week 4~52 は 87.5~100.0%で推移し、最終評価時点では 88.9%であった。DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合及び 0 点の被験者の割合は、最終評価時点でそれぞれ 88.9%及び 55.6%であった。

表2.5.4.4.3-4 DLQI 評価の要約

	Visit	Pustular N = 12		Erythroderma N = 18	
		n/N1	(%)	n/N1	(%)
>= 5 point improvement from baseline	Baseline	0/7	(0.0)	0/9	(0.0)
	Week 4	3/7	(42.9)	8/9	(88.9)
	Week 8	4/7	(57.1)	8/9	(88.9)
	Week 12	4/7	(57.1)	8/9	(88.9)
	Week 16	4/7	(57.1)	8/9	(88.9)
	Week 24	3/6	(50.0)	7/8	(87.5)
	Week 36	5/6	(83.3)	7/7	(100.0)
	Week 52	4/5	(80.0)	7/8	(87.5)
	EOS	5/7	(71.4)	8/9	(88.9)
DLQI score of 0 or 1	Baseline	0/12	(0.0)	4/18	(22.2)
	Week 4	2/11	(18.2)	11/18	(61.1)
	Week 8	2/12	(16.7)	10/18	(55.6)
	Week 12	4/12	(33.3)	10/18	(55.6)
	Week 16	4/12	(33.3)	9/18	(50.0)
	Week 24	6/11	(54.5)	11/16	(68.8)
	Week 36	8/11	(72.7)	13/15	(86.7)
	Week 52	8/10	(80.0)	15/16	(93.8)
	EOS	8/12	(66.7)	16/18	(88.9)
DLQI score of 0	Baseline	0/12	(0.0)	2/18	(11.1)
	Week 4	2/11	(18.2)	6/18	(33.3)
	Week 8	2/12	(16.7)	7/18	(38.9)
	Week 12	2/12	(16.7)	7/18	(38.9)
	Week 16	2/12	(16.7)	6/18	(33.3)
	Week 24	3/11	(27.3)	8/16	(50.0)
	Week 36	6/11	(54.5)	8/15	(53.3)
	Week 52	5/10	(50.0)	9/16	(56.3)
	EOS	5/12	(41.7)	10/18	(55.6)

The subjects who had at least 5 point DLQI total score were used to assess the '>= 5 point improvement from baseline'.
N: Number of subjects in the FAS
n: Number of responders at the specified visit
N1: Number of subjects who had a valid measurement value at the specified visit
End of study (EOS) visit is to occur at Week 52 or at the early discontinuation visit.

（3）PDI

各評価時点の PDI 合計スコアについて、全体及び原疾患ごとにベースライン時からの変化量を算出した（5.3.5.2-4）。

【膿疱性乾癬】

ベースライン時の PDI 合計スコアは 11.2±8.8、Week 4 から Week 52 のベースラインからの変化量は−4.4±8.2~−9.6±8.5、最終評価時点では−7.8±9.9 であった。膿疱性乾癬患者では Week 36 以降にベースラインから 9 点以上の減少（改善）を認めた。

【乾癬性紅皮症】

ベースライン時の PDI 合計スコアは 14.2±8.4、Week 4 から Week 52 のベースラインからの変化量は−4.9±5.9~−12.3±6.5、最終評価時点は−11.8±5.9 であった。乾癬性紅皮症患者では Week 8 以降にベースラインから 9 点以上の減少（改善）を認めた。

2.5.4.4.4 部分集団における結果の比較（第 III 相臨床試験）

局面型皮疹を有する乾癬を対象とした第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）について、導入期では 3 試験（又は 2 試験）の成績を併合し、Week 12 における PASI 75 反応割合に関する KHK4827 群とプラセボ群、ウステキヌマブ群とのそれぞれの比較について、人口統計学的特性別、ベースライン時の疾患特性別、前治療及び併用療法の有無別に解析した。また、維持期では 20120103 試験及び 20120104 試験の 2 試験の成績を併合し、Week 52 における sPGA success の割合に関する KHK4827 投与群間の比較について、人口統計学的特性に関する部分集団解析、ベースライン時の疾患特性に関する部分集団解析、前治療及び併用療法に関する部分集団解析、抗 KHK4827 抗体に関する部分集団解析を行った。

各部分集団における有効性は、体重及びベースラインの疾患特性を除き、各試験での対象集団全体における結果と一致していた。

導入期では、Week 12 における PASI 75 反応割合、PASI 100 反応割合、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合、Composite clearance の割合、PSI responder の割合について評価したところ、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった。20120103 試験及び 20120104 試験では、Week 12 における PASI 75 及び PASI 100 のいずれについても、すべての部分集団解析で 210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して顕著に高い割合を示した。

体重は KHK4827 の有効性に影響を及ぼした。210 mg Q2W 群における PASI 75 反応割合は、体重 100 kg 以下の被験者で 89.3%であり、100 kg 超の被験者では 75.5%であった。また、140 mg Q2W 群における PASI 75 反応割合は、体重 100 kg 以下の被験者で 76.1%であり、100 kg 超の被験者では 43.0%であった。ベースラインの疾患特性も有効性にわずかに影響を及ぼし、特に 140 mg Q2W 群で影響が大きかった。210 mg Q2W 群における PASI 75 反応割合は、ベースライン時の PASI スコアが中央値（17.40）以下の被験者で 87.6%であり、中央値（17.40）超の被験者では 82.9%であった。また、140 mg Q2W 群における PASI 75 反応割合は、ベースライン時の PASI スコアが中央値（17.40）以下の被験者で 71.5%であり、中央値（17.40）超の被験者では 62.0%であった。

KHK4827 の有効性に及ぼす体重の影響を考慮して、210 mg Q2W と 140 mg Q2W の有効性を比較するため、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の成績を併合し、各有効性評価項目を対象に被験者の体重別解析を行った（5.3.5.3-5）。更に、体重別解析から見出された評価上至適な体重（70 kg）を用いて、有効性及び安全性を検討した。

被験者をベースライン時の体重をもとに 60 kg 以下の区分から 130 kg 超の区分まで 10 kg 単位で分割又は 65 kg 以下の区分から 135 kg 超の区分まで 10 kg 単位で分割し、Week 12 における PASI 75/90/100 反応割合、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合、PASI スコアの改善率を解析した。

210 mg Q2W 群で 82.1%及び 140 mg Q2W 群 83.5%と、多くの被験者が体重 70 kg 超であり、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群で各体重区分の被験者数は同様であった。Week 12 における PASI 75 反応割合、PASI 100 反応割合、PASI スコアの改善率について、60 kg 以下の区分から 130 kg 超の区分まで 10 kg 単位で分割した解析では、体重 70 kg 以下の被験者では、140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群で PASI 75 反応割合及び PASI スコアの改善率に差は認められなかったが、体重 70 kg 超の被験者における 210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群と比較して高値を示した。一方、PASI 100 反応割合は、すべての体重区分において、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較し

て高値を示した。また、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合についても、ほとんどの体重区分で 210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群と比較して高値を示した。このように 10 kg 単位で分割した体重別解析で認めた 210 mg Q2W 群と 140 mg Q2W 群との差異は、70 kg 超の体重区分の多くで 210 mg Q2W 群が統計学的に有意であった。

この結果をもとに、PASI 75/90/100 反応割合、PASI スコア変化率、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合について、体重 70 kg 以下及び 70 kg 超の区分で部分集団解析した（表 2.5.4.4.4-1）。

体重 70 kg 以下の集団は、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の PASI 75 反応割合、sPGA success の割合に差は認められなかったが、PASI 90/100 反応割合、sPGA 0 の割合、PASI スコア変化率は、210 mg Q2W 群で高値を示した。一方、体重 70 kg 超の集団では、いずれの項目についても 140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で高値を示した。

表2.5.4.4.4-1 体重別の Week 12 における有効性評価（20120102、20120103、20120104 試験併合解析；FAS）

	≤ 70 kg		> 70 kg	
	140 mg Q2W (N = 240)	210 mg Q2W (N = 261)	140 mg Q2W (N = 1218)	210 mg Q2W (N = 1197)
PASI 75 (NRI) - n (%)	217 (90.4)	234 (89.7)	756 (62.1)	1010 (84.4)
PASI 90 (NRI) - n (%)	196 (81.7)	217 (83.1)	525 (43.1)	798 (66.7)
PASI 100 (NRI) - n (%)	116 (48.3)	144 (55.2)	262 (21.5)	450 (37.6)
% PASI Improvement from baseline to week 12 (LOCF) - Mean (SD)	92.56 (16.29)	93.37 (16.59)	71.32 (35.91)	87.12 (23.61)
sPGA success (0 or 1) (NRI) - n (%)	206 (85.8)	222 (85.1)	643 (52.8)	924 (77.2)
sPGA clear (0) (NRI) - n (%)	116 (48.3)	145 (55.6)	262 (21.5)	451 (37.7)

> 70 kg = subjects > 70 kg at baseline; ≤ 70 kg = subjects ≤ 70 kg at baseline; LOCF = last observation carried forward imputation for continuous missing data; N = number of subjects randomized to KHK4827 in Studies 20120102, 20120103, or 20120104; NRI = non-responder imputation for binary missing data; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; sPGA = static Physician Global Assessment; % = n/N * 100

以上の結果から、すべての体重の被験者において、KHK4827 の用法・用量として 210 mg Q2W が妥当であると考えられた。また、PK/PD 解析の結果は、上記の 210 mg Q2W の優越性を支持するものであった（5.3.3.5-3）。

更に、海外第 III 相臨床試験の併合解析と同様に、国内 4827-002 試験及び 4827-003 試験における PASI 75/90/100 反応割合、PASI スコア改善率、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合についても体重別解析を実施した（5.3.3.5-1）。体重 70 kg 以下及び 70 kg 超の区分での部分集団解析では、いずれの項目についても、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ともに、体重 70 kg 超と比較して体重 70 kg 以下で高値を示し、その差は 140 mg Q2W 群で顕著であった。また、体重 70 kg 以下の集団では、PASI 75/90 反応割合、PASI スコア改善率、sPGA success の割合では 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群で顕著な差は認められなかったが、PASI 100 反応割合及び sPGA 0 の割合については、Week 12 で 140 mg Q2W 群と比較していずれも 210 mg Q2W 群で高値を示し、Week 52/最終評価時点では同程度であった。一方、体重 70 kg 超の集団では、Week 12 及び Week 52/最終評価時点の評価でいずれの項目についても、140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で高値を示した。

以上の海外第 III 相臨床試験及び国内臨床試験の体重別での有効性の検討では、すべての体重区分で、210 mg Q2W での高い有効性が確認できた。

2.5.4.5 長期投与時における効果の持続、耐薬性

2.5.4.5.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

KHK4827 を長期投与した際の有効性は、2.5.4.4.1.3、2.5.4.4.1.4、2.5.4.4.1.5に記載した。20120103 試験及び 20120104 試験のいずれにおいても、Week 52 における sPGA success の割合は、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群及び各 140 mg 群（Q2W、Q4W、Q8W）と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。なお、Week 52 における sPGA success の割合を各投与群で比較したところ、210 mg Q2W 群で最も高く、140 mg Q8W 群で最も低かった。また、210 mg Q2W の 140 mg Q2W に対する優越性は Week 12 及び Week 52 のいずれでも認められ、更にそれぞれの用量を 52 週間投与された被験者でも認められた。

20120103 試験及び 20120104 試験では、維持期の Week 16 以降に効果が減弱（sPGA≥3 を 1 回確認又は sPGA≥2 が 4 週間以上継続）した被験者に対して、KHK4827 210 mg Q2W 又はウステキヌマブをレスキュー投与することとしていた。いずれの投与群でも、210 mg Q2W でレスキュー投与することによって sPGA success の割合が上昇した。特に、ウステキヌマブ群、140 mg Q8W 群、140 mg Q4W 群で割合が高かった（表 2.7.3.5.1-1）。

20120102 試験では、導入期に 210 mg Q2W 群に割り付けられ、Week 12 にプラセボ群に再割付けされた被験者では、sPGA success の割合は Week 18 には 50%以下に低下し、Week 52 には 0%であった（図 2.5.4.4.1.2-1）。一方、Week 12 に 210 mg Q2W 群に再割付けされた被験者では Week 52 における sPGA success の割合は 83.1%であった（図 2.5.4.4.1.2-1）。また、導入期に 140 mg Q2W 群に割り付けられ、Week 12 にプラセボ群に再割付けされた被験者では、sPGA success の割合は Week 16 には 50%以下に低下し、Week 52 には 5.1%であった（図 2.5.4.4.1.2-1）。一方、Week 12 に 140 mg Q2W 群に再割付けされた被験者では Week 52 における sPGA success の割合は 70.2%であった（図 2.5.4.4.1.2-1）。当該試験では、Week 16 以降 Week 52 までに sPGA≥3 に増悪した被験者では、導入期の KHK4827 投与量を再投与することとした（導入期にプラセボ群に割り付けられていた場合は 210 mg Q2W）。210 mg Q2W 再投与群及び 140 mg Q2W 再投与群では、sPGA success の割合は再投与開始後に急激に上昇し、2 週後に約 30%前後、4 週後に約 70%となり、12 週後にはそれぞれ 80.0%及び 72.7%であった。

20120103 試験及び 20120104 試験では、Week 52 以降の長期投与期を実施中であり、予備解析では Week 96 まで投与が継続されており、210 mg Q2W 群における sPGA success の割合は、Week 52 で 97.9%、Week 72 で 95.9%であった。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験で、Week 12 に導入期より低用量又は低投与頻度の投与群に再割付けされ、Week 12~24 に PASI スコアがベースラインの 125%以上に上昇した場合を「リバウンド」と定義した。Week 12 に導入期より低用量又は低投与頻度の投与群に再割付けされた被験者において、Week 13~24 に 23 名（1.5%）でリバウンドが発現した。このうち、リバウンドが発現した被験者が最も多かったのは 140 mg Q2W 群に割り付けられ、140 mg Q8W 群に再割付けされた被験者であり、7 名（4.2%）に発現した（2.7.4）。

海外第 II 相二重盲検比較試験（20090062 試験）の継続長期投与試験である 20090403 試験では、Week 192 まで安定した有効性が認められ、Week 192 での PASI 75/90/100 反応割合（Observed）はそれぞれ 90%超、80%超、50%超であった（5.3.5.2-2）。

国内第 II 相二重盲検比較試験（4827-002 試験）の継続長期投与試験である 4827-003 試験では、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群で PASI スコア改善率、PASI 75/90/100 反応割合、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合、BSA 変化量はいずれも経時的に上昇し、210 mg Q2W 群では Week 52 まで高値で推移した。更に、Week 52 及び最終評価時点の比較において、140 mg Q2W 群では両者に差が認められたが、210 mg Q2W 群ではほとんど差が認められなかった（5.3.5.2-1）。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験で KHK4827 が投与された 4461 名のうち KHK4827 投与開始後の検体では 107 名（2.5%）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であったが、いずれも中和抗体は陰性であった。また、4827-003 試験では 140 mg Q2W 群の 73 名中 2 名（2.7%）で KHK4827 投与開始後に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となったが、いずれも中和抗体は陰性であった。抗 KHK4827 結合抗体産生による KHK4827 の有効性の減弱は示唆されていない。

以上のように、海外臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験、20090403 試験）及び国内 4827-003 試験の結果から、KHK4827 を長期間投与した際の局面型皮疹を有する乾癬に対する有効性が示された。また、長期間投与によって耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.4.5.2 関節症性乾癬

関節症性乾癬に対し、KHK4827 を長期投与した際の有効性は2.5.4.4.2に記載した。20101227 試験で、Week 24、Week 52、Week 108 における ACR 20 達成割合はそれぞれ 52.9%、59.4%、55.2%、ACR 50 達成割合はそれぞれ 28.6%、36.8%、31.2%、ACR 70 達成割合はそれぞれ 7.8%、14.1%、13.8%であり、Week 24 以降も関節症状の改善効果が持続した。また、ACR 構成項目（圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI のベースラインからの変化率）、CDAI スコア、DAS28 スコアでは、いずれの評価でも Week 24 と同様の値が持続した。

国内第 II 相二重盲検比較試験（4827-002 試験）の継続長期投与試験である 4827-003 試験では、ACR 20/50/70 の達成被験者数は、4827-002 試験からの移行（Week 0）後も増加し、Week 52 における ACR 20/50/70 の達成被験者割合は 140 mg Q2W 群（5 名）でそれぞれ 60.0%、20.0%、20.0%、210 mg Q2W 群（8 名）でそれぞれ 75.0%、62.5%、62.5%であった。これらのことから、少数例での評価ではあるものの、関節症状に対する改善効果が持続することが示された。

20101227 試験では治験薬投与後データカットオフ日までの検体で 167 名中 2 名（1.2%）、4827-003 試験では KHK4827 投与開始後に抗 KHK4827 結合抗体が陽性となった 73 名中 2 名（2.7%）のうち 1 名が関節症性乾癬の患者であったが、いずれも KHK4827 中和抗体は陰性であった。

以上のように、海外 20101227 試験及び国内 4827-003 試験の結果から、KHK4827 を長期間投与した際の関節症性乾癬に対する有効性が示され、長期間投与によって耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.4.5.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対し、KHK4827 を長期投与した際の有効性は2.5.4.4.3に記載した。4827-004 試験では、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象に KHK4827 140 mg Q2W 又は 210 mg Q2W で投与したとき、早期に症状改善効果が得られ、その効果は Week 52 まで持

続した。また、膿疱性乾癬患者で 140 mg Q2W で効果が得られなかった場合には 210 mg Q2W に増量することで、ほとんどの被験者で症状改善効果が得られることが確認された。乾癬性紅皮症患者では、Week 52 までの長期投与において、原疾患に伴う明らかな全身症状の悪化は認められず、全身状態を含めた乾癬性紅皮症のコントロールが可能であった。更に、両疾患において、治験期間中の PRO 評価項目（SF-36、DLQI、PDI）の改善が認められた。DLQI responder の割合は、膿疱性乾癬で Week 36 以降 80%超で推移し、最終評価時点では 71.4%、乾癬性紅皮症では Week 4 以降 87.5~100.0%と高値で推移し、最終評価時点では 88.9%であった。これらのことから、少数例での評価ではあるものの、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の全身症状に対しての効果が持続することが示された。

4827-004 試験では、膿疱性乾癬患者で 12 名中 1 名（8.3%）に抗 KHK4827 結合抗体陽性が認められたが、KHK4827 中和抗体は陰性であった。

以上のように、国内 4827-004 試験の結果から、KHK4827 を長期間投与した際の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性が示され、長期間投与によって耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.4.6 用法及び用量の設定

KHK4827 の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する有効性は、国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）、海外第 II 相臨床試験（20090062 試験）、国内継続投与試験（4827-003 試験）、海外継続投与試験（20090403 試験）、海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で評価した。このうち、4827-002 試験をブリッジング試験、20090062 試験をブリッジング対象試験と位置付け、両試験の類似性を比較した結果、両試験の有効性及び安全性の類似性が確認できたことから、ブリッジングが成立することを確認した。そこで、海外第 III 相臨床試験成績を外挿することにより、局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する用法・用量を設定した。また、本邦における長期投与時の有効性及び安全性も確認できたことから、用法・用量を以下のように設定することは妥当であると考えている。

また、関節症性乾癬患者の関節症状に対する KHK4827 の有効性は 4827-002 試験、4827-003 試験、海外第 II 相臨床試験（20101227 試験）で評価した。更に、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対する KHK4827 の有効性は、国内第 III 相臨床試験（4827-004 試験）で評価した。

いずれの試験でも、KHK4827 140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W の有効性及び長期投与時の安全性が確認され、210 mg Q2W の有効性は 140 mg Q2W より優れていると考えられた。したがって、すべての疾患（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）に対する KHK4827 の用法・用量を以下のように設定した。

【用法・用量】

通常、成人には KHK4827 として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

2.5.4.6.1 局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）

KHK4827 の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）に対する用法・用量は国内第 II 相臨床試験（4827-002 試験）、海外第 II 相臨床試験（20090062 試験）、国内長期投

与試験（4827-003 試験）、海外長期投与試験（20090403 試験）、海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）の結果に基づいて設定した。また、海外第 II 相臨床試験（20090062 試験）及び海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120104 試験）の結果をもとにした PK/PD 解析結果も参考にした。

20090062 試験及び 4827-002 試験では、KHK4827 のすべての投与群でプラセボ群に対する優越性が検証された。また、いずれの試験でも 210 mg Q2W 群では約 60%の被験者で PASI 100 が認められた。体重別の解析では、体重が重い被験者では、140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で高い有効性が認められ、体重の軽い被験者と同じ有効性を得るには高用量が必要であることが明らかとなった。このような KHK4827 の有効性に及ぼす体重の影響は海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で 4000 名以上の被験者を対象に検討した。

海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）では、第 II 相臨床試験と同様の結果が確認され、KHK4827 の 210 mg Q2W 群は、臨床的な主要評価項目及び重要な副次評価項目、並びに PRO に関する評価項目等のあらゆる評価項目において一貫性のある有効性を示した（図 2.5.4.4.1.8-1）。すべての試験の Week 12 における主要評価項目で、210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群と比較して有意に高い有効性を示すことが確認された（p<0.001）。更に、主要な評価項目である PASI 75 反応割合での比較では、今回の第 III 相臨床試験における 210 mg Q2W 群は、140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群よりも有意に有効性が高かった。PASI 100 反応に関しては、210 mg Q2W 群は、ウステキヌマブ群に比べて約 2 倍の達成割合を示した。また、20120103 試験及び 20120104 試験の維持期の試験結果から、210 mg Q2W 群は他の KHK4827 投与群（140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群）と比較して有意に高い有効性を示すことが確認された（p<0.001）。20120103 試験及び 20120104 試験の成績を併合した結果、主な副次評価項目である Week 52 における sPGA success の割合に関して、210 mg Q2W 群では、導入期の投与群に関係なく、他の KHK4827 投与群（140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群）と比較して有意に高い割合を示した（p<0.001）。更に、20120103 試験及び 20120104 試験の成績を併合し、Week 52 における sPGA success の割合の 210 mg Q2W 群と各 140 mg 群（140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群）との比較について、人口統計学的特性別、ベースライン時の疾患特性別、前治療及び併用療法の有無別に関する部分集団解析を行った。その結果、いずれの部分集団においても、210 mg Q2W 群では、他の KHK4827 投与群（140 mg Q2W 群、140 mg Q4W 群、140 mg Q8W 群）と比較して有意に高い sPGA success の割合を示した（p<0.001）。

また、国内長期投与試験（4827-003 試験）の結果、有効性評価に関し、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群では PASI スコア改善率、PASI 75/90/100 反応割合、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合、BSA 変化量はいずれも経時的に上昇し、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の比較では、210 mg Q2W 群においてより高値で推移した。更に、Week 52 及び最終評価時点の評価を比較したところ、140 mg Q2W 群では両者に差が認められたが、210 mg Q2W 群ではほとんど差が認められなかった。安全性評価に関し、有害事象及び副作用の発現状況に 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群で顕著な違いは認められなかった。

以上の結果から、KHK4827 210 mg Q2W 及び 140 mg Q2W はプラセボと比較して有意に高い局面型皮疹の改善効果を示すことが確認され、その効果は 210 mg Q2W で有意に高く、52 週投与後にも持続されることが確認された。

PK/PD 解析の結果は、上記の 210 mg Q2W の優越性を支持するものであった（5.3.3.5-3）。モデル解析に基づくシミュレーションにより、導入期に 210 mg Q2W、維持期に 210 mg Q2W で投与された被験者では、Week 52 における sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合はそれぞれ 88.3%及び 64.2%であり、導入期に 210 mg Q2W で維持期に 140 mg Q2W に切り替えて投与された被験者の 72.1%及び 38.4%と比較して、いずれも有意に高値を示すことが予測された。実際に、20120103 試験及び 20120104 試験で導入期に 210 mg Q2W 群に割り付けられ、維持期に 210 mg Q2W 群に再割付けされて 210 mg Q2W の投与を継続した被験者では、sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合はそれぞれ 64.9%及び 50.7%であり、同様に 140 mg Q2W の投与を継続した被験者でそれぞれ 39.2%及び 28.6%であったのに比較して有意に高値であった。

KHK4827 の有効性に及ぼす体重の影響を検討するため、海外第 III 相臨床試験の結果について体重別解析を実施した。Week 12 における PASI 75 反応割合、PASI 100 反応割合、PASI スコアの改善率について、60 kg 以下から 130 kg 超まで 10 kg 単位で分割した解析で、体重 70 kg 以下の被験者では、140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群で PASI 75 反応割合及び PASI スコアの改善率に差は認められなかったが、体重 70 kg 超の被験者では、210 mg Q2W 群は 140 mg Q2W 群と比較して高値を示した。また、Week 12 における sPGA success の割合、sPGA 0 の割合についても PASI に関する評価項目での結果と同様であった。これらのことから、被験者の体重 70 kg 以下及び 70 kg 超での PASI 75/90/100 反応割合、PASI スコア改善率、sPGA success の割合、sPGA 0 の割合について部分集団解析を実施した。いずれの項目についても、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の両群で、体重 70 kg 超の被験者と比較して体重 70 kg 以下の被験者で高値を示した。また、PASI 100 反応割合及び sPGA 0 の割合は、体重 70 kg 以下及び体重 70 kg 超の被験者のいずれでも、140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で高値を示した。なお、体重の違いによる安全性の検討では、体重による有害事象及び副作用の発現状況に顕著な差は認められず、事象別の比較でも発現割合が大きく異なる有害事象及び副作用は認められなかった（2.7.4.2.1.1.2）。

2.5.4.4.1.7に示したように、PASI 100 反応は、PASI 75 又は PASI 90 反応と比較して、患者報告による疾患の徴候及び症状、QOL、疾患の残存において、臨床的に意味のある改善が認められている。PASI 100 反応に着目してみると、体重別解析ではすべての体重区分で 140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群での PASI 100 反応割合が高く、被験者の体重 70 kg 以下及び 70 kg 超の部分集団解析でも同様の結果であった。このことから、210 mg Q2W は体重に関わらず、140 mg Q2W よりも臨床的意義のある用量と考えられた。また、維持期における sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合の検討でも同様に、140 mg Q2W 群に比較して 210 mg Q2W 群で高い有効性が確認された。国内試験結果の検討においても、海外第 III 相臨床試験の検討結果とほぼ同様の結果が確認された。

このように、これらの海外及び国内の第 III 相臨床試験までの結果を総合し、以下の理由より、体重に関わらず、すべての成人乾癬患者において、KHK4827 の用法・用量として 210 mg Q2W が適切であると判断した。

1） 導入期において、個々の試験で一貫して 210 mg Q2W は高い有効性を示した。
2） PASI 75 を指標とした場合、210 mg Q2W は 140 mg Q2W 及びウステキヌマブよりも速やかな反応で、有意に反応割合が高かった。

3） 皮疹の完全な消失を意味し、患者 QOL の改善に重要な PASI 100 及び sPGA 0 では、導入期において 210 mg Q2W は 140 mg Q2W 及びウステキヌマブよりも有意に高い反応割合を示した。
4） 維持期において、210 mg Q2W は 140 mg Q2W よりも sPGA success（0 又は 1）の割合が有意に高かった。
5） 20120103 試験及び 20120104 試験で、Week 1~52 に用法・用量の変更なく一律 210 mg Q2W で投与された被験者は、同様に一律 140 mg Q2W 又はウステキヌマブを投与された被験者よりも有意に有効性が高かった。
6） 導入期及び維持期において、210 mg Q2W の安全性が確認された。
7） 体重別解析では、PASI 100 反応割合を指標としたとき、すべての体重区分で 210 mg Q2W は 140 mg Q2W より高い有効性を示した。また、体重別に安全性プロファイルに大きな影響を与えるような有害事象はみられず、210 mg Q2W の安全性が確認された（2.7.4.2.1.1.2）。

2.5.4.6.2 関節症性乾癬

KHK4827 の関節症性乾癬患者の関節症状に対する有効性は、国内 4827-002 試験及び 4827-003 試験、並びに海外 20101227 試験で評価し、その結果に基づいて KHK4827 の用法・用量を設定した。

20101227 試験では、Week 12 までの二重盲検比較期において、KHK4827 140 mg Q2W 群及び 280 mg Q2W 群はプラセボと比較して有意な関節症状改善効果が認められ、両群で同様の関節症状改善効果を示した。その後、すべての被験者が Week 24 を完了した時点で、Week 12~24 の結果について中間解析を実施した。Week 12 の結果に基づいた PK/PD 解析で、投与量 140 mg でほぼ最大反応が認められ、210 mg で 280 mg と同様の有効性が示されると予測されたこと、Week 12~24 の結果からは KHK4827 の効果が持続していることが示されたことから、長期投与期（~Week 264）での 2 週に 1 回の投与量を全被験者で 280 mg から 210 mg へと変更した。変更後の 210 mg Q2W 投与を含む長期投与期（Week 12~108）の評価において、Week 24、Week 52、Week 108 における ACR 20 達成割合はそれぞれ 52.9%、59.4%、55.2%、ACR 50 達成割合はそれぞれ 28.6%、36.8%、31.2%、ACR 70 達成割合はそれぞれ 7.8%、14.1%、13.8%であり、Week 24 以降も関節症状の改善効果が持続した。

国内臨床試験では、4827-002 試験において Week 12 で関節症状改善効果が認められ、継続試験である 4827-003 試験でもその効果は持続した。また、1 群 10 名以下と対象被験者数が少ないため厳密な比較はできないが、140 mg Q2W 群と 210 mg Q2W 群との比較において、ACR 20/50/70 達成割合はいずれも 210 mg Q2W 群で高値を示し、210 mg Q2W 群での関節症状改善効果が高かった。

以上のように、関節症性乾癬患者を対象に国内で実施した 4827-002 試験及び 4827-003 試験では KHK4827 140、210 mg の 2 週に 1 回の SC 投与で、海外で実施中の 20101227 試験では KHK4827 140、210、280 mg の 2 週に 1 回の SC 投与で顕著な関節症状改善効果が認められ、長期投与期において 210 mg Q2W の高い関節症状改善効果が確認できた。また、KHK4827 の皮膚症状については、2.5.4.4.1で述べたように、局面型皮疹を有する乾癬患者（関節症性乾癬患者を含む）に対する高い有効性が検証された。

これらの結果から、関節症性乾癬患者の関節症状に対し KHK4827 の用法・用量を設定する上で、210 mg Q2W で高い改善効果が得られると判断した。このことから、関節症性乾癬患者に対

する用法・用量を、局面型皮疹を有する乾癬患者に対する用法・用量と同様の「通常、成人にはKHK4827として1回210 mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。」と設定することは妥当であると考えた。

2.5.4.6.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は、国内4827-004試験で評価し、その結果に基づいてKHK4827の用法・用量を設定した。

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象にKHK4827 140又は210 mgをDay 1（Week 0）、Week 1、Week 2、以後2週間間隔でWeek 50までSC投与したとき、早期に症状改善効果が得られ、その効果はWeek 52まで維持されることが確認された。また、140 mg Q2Wで効果が得られなかった場合には210 mg Q2Wに増量することで、ほとんどの被験者で症状改善効果が得られることが確認された。乾癬の中でも重症型である膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は全身性の炎症症状を伴い、ときに致死的な転帰を辿る可能性のある疾患であるため、試験実施可能性の観点より、治験薬投与開始前のシクロスポリン及びインフリキシマブ等、前治療薬から治験薬への切り替えを許容した。そのため、全身症状が比較的安定した被験者が多く組み入れられたが、膿疱性乾癬患者では一部の被験者で試験期間中に全身症状の悪化が認められた。これらの全身症状の悪化に対し、140 mg Q2Wから210 mg Q2Wへの増量により速やかな改善が認められた。また、乾癬性紅皮症患者では、1年間の長期投与において、原疾患に伴う明らかな全身症状の悪化は認められず、全身状態を含めた乾癬性紅皮症のコントロールが可能であった。更に、治験期間中のQOLの改善が認められた。安全性に関して、発現したほとんどの事象の重症度はGrade 1又は2であり、複数の被験者に発現したGrade 3以上の事象は認められなかった。死亡に至った有害事象は発現せず、複数の被験者に発現した重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

以上のように、局面型皮疹を有する乾癬患者と同様に、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対する140 mg Q2W又は210 mg Q2WのWeek 52までの有効性及び安全性が確認された。また、140 mg Q2Wで効果が得られなかった場合には210 mg Q2Wに増量することで、ほとんどの被験者で症状改善効果が得られることが確認された。個々の被験者の検討からも、KHK4827は210 mg Q2Wで皮膚症状以外の全身症状の改善にも効果を示すと考えられた。このことから、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者においてもKHK4827の用法・用量を、局面型皮疹を有する乾癬患者に対する用法・用量と同様の「通常、成人にはKHK4827として1回210 mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。」と設定することは妥当であると考えた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の計画

2.5.5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略（2.7.4.1.1）

KHK4827 の安全性は、国内で実施した第 II 相又は第 III 相臨床試験 4 試験（国内安全性評価試験）及び Amgen Inc.が実施した海外第 II 相又は第 III 相臨床試験 11 試験（海外安全性評価試験）をもとに評価した。

国内安全性評価試験は、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者を対象とした第 II 相臨床試験（4827-002 試験）及び継続投与第 III 相臨床試験（4827-003 試験）、膿疱性乾癬（汎発型）患者（以下、膿疱性乾癬患者）及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第 III 相臨床試験（4827-004 試験）、4827-003 試験及び 4827-004 試験の継続投与第 III 相臨床試験（4827-005 試験）であり、いずれも評価資料として使用した。海外安全性評価試験は、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に実施した第 II 相臨床試験（20090062 試験）及び継続投与試験（20090403 試験）、第 III 相臨床試験 3 試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）とし、いずれも評価資料として使用した。また、関節症性乾癬患者を対象に実施した第 II 相臨床試験（20101227 試験）も評価資料として使用した。更に、喘息患者を対象とした第 II 相臨床試験（20090203 試験）、関節リウマチ患者を対象とした第 II 相臨床試験（20090061 試験）及び継続投与試験（20090402 試験）、クローン病患者を対象とした第 II 相臨床試験（20090072 試験）及び継続投与試験（20100008 試験）を参考資料として使用した。

局面型皮疹を有する乾癬については、ブリッジング試験の 4827-002 試験とブリッジング対象試験の 20090062 試験を比較して類似性を確認した後に、20090403 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験のデータを日本人に外挿した。

また、長期投与時の安全性は、4827-005 試験、20090403 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験、20101227 試験で評価したが、いずれも投与継続中のため、表 2.5.5.1.1-1に示す時期にデータカットオフして成績をまとめた。なお、4827-005 試験はすべての被験者の Week 28 までのデータ、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験は Week 52 以降の長期投与期のカットオフ日までのデータ、20090403 試験及び 20101227 試験もカットオフ日までのデータを用いて解析した。

表2.5.5.1.1-1 安全性評価対象試験におけるデータカットオフ時期

試験番号	データカットオフ		
	カットオフ日	投与期	カットオフ以降も投与継続中の被験者数（名）
4827-005	2015-01-28	Week 28	153
20120102	2014-03-12	長期投与期	556
20120103	2014-09-22	長期投与期	1533
20120104	2014-08-30	長期投与期	1597
20090403	2014-06-16	長期投与期	135
20101227	2014-07-18	長期投与期	109

2.5.5.1.2 安全性の評価方法

有害事象の定義、収集方法、使用した有害事象の辞書及び解析方法の詳細は 2.7.4.1.1.2 項に示した。

1）安全性解析対象集団

国内及び海外の安全性評価試験において、いずれも治験薬が 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

2）安全性評価項目

安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、抗体検査、心身に関する評価（C-SSRS 及び PHQ-8）とした。更に、海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）では、主要有害心血管イベント（Major Adverse Cardiovascular Events、以下 MACE）（心筋梗塞、卒中、心血管死）の可能性が疑われる有害事象について、独立した Cardiovascular Events Committee（CEC）が盲検下で MACE であるかを判定した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、以下、MedDRA）を用いて標準化し、疾患別、投与群別、重症度別、治験薬との関連性別、初回発現時期別に集計した。また、比較的よく見られる有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止（治験の中止含む）に至った有害事象、休薬又は減量に至った有害事象の発現割合を集計した。

国内及び海外における KHK4827 の臨床試験中に定めた特定されたリスク、潜在的リスクには、乾癬に使用される生物学的製剤に典型的なリスク、生物学的製剤投与と関連するリスク等が含まれる。器官別又は症候群別の有害事象解析では、これらの注目すべき有害事象を評価するに際し、Standardised MedDRA queries（SMQs）、Amgen-defined medical queries（AMQ）、MedDRA の器官別大分類（SOC）、高位グループ用語（HLGT）、高位用語（HLT）を用いた。また、これらの評価結果に応じて外部データとの比較も行った。

臨床検査、バイタルサイン、心電図の有害事象の重症度について、国内安全性評価試験では、有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event、CTCAE）v4.0-JCOG を、海外安全性評価試験では、CTCAE v4.0 又は v4.03 を、又は臨床的に注目すべき異常値の基準に合致した異常値を集計した。その他、安全性評価項目として抗体検査、心身に関する評価を行った。

部分集団の検討では、国内安全性評価試験は、性別（男性、女性）、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）、体重別（70 kg 以下、70 kg 超）、前治療歴（全身療法又は光線療法、生物学的製剤、非生物学的製剤又は光線療法の有無）、初回発現時期別に有害事象の発現割合を集計した。海外安全性評価試験では、性別（男性、女性）、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）、人種別（Black or African American、White、Asian）、体重別（100 kg 未満、100 kg 超）、地域別、前治療（全身療法不応又は禁忌歴、全身療法又は光線療法歴、生物学的製剤使用歴、すべての局所療法剤使用歴、乾癬治療局所療法剤使用歴）の有無別に有害事象、重篤な有害事象、主な注目すべき有害事象の発現状況を集計した。

なお、体重別の部分解析では、海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）における有効性データを用い、KHK4827 の有効性に及ぼす体重の影響を検討した（5.3.5.3-5）。その結果、210 mg Q2W 群と 140 mg Q2W 群との比較において、完全な皮疹症状の消失を意味する PASI 100 反応では、患者体重によらず 210 mg Q2W 群が有効であった。一方、PASI 75/90 反応では、体重 70 kg を境に、高体重の被験者では 210 mg Q2W 群の有効性が高く、

低体重の被験者では 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群の有効性はいずれも高値で、ほぼ同様であった。このことから、70 kg 以下と 70 kg 超の部分集団解析を実施した。

3）安全性の併合解析

（1）国内安全性評価試験併合解析

KHK4827 の安全性プロファイルの特徴を、疾患別又は用量別で明らかにすることを目的に、国内安全性評価試験 4 試験（4827-002 試験、4827-003 試験、4827-004 試験、4827-005 試験）の安全性解析対象集団を対象とした疾患別での併合解析（併合 1）、また、4827-002 試験及び 4827-003 試験を対象とした用量別での併合解析（併合 2）を行った。国内安全性併合解析対象集団の詳細を表 2.5.5.1.2-1に示した。

併合 1 では、局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）群（以下、PsO 群）、膿疱性乾癬患者群（以下、GPP 群）、乾癬性紅皮症患者群（以下、PsE 群）及び全体で集計した。

併合 2 では、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群を設定した。140 mg Q2W 群では、4827-002 試験でプラセボ群又は 70 mg Q2W 群に割り付けられ、4827-003 試験で 140 mg Q2W 群に割り付けられた被験者、及び 4827-002 試験で 140 mg Q2W 群に割り付けられ、4827-003 試験に移行した被験者を対象に集計した。210 mg Q2W 群では、4827-002 試験でプラセボ群又は 70 mg Q2W 群に割り付けられ、4827-003 試験で 210 mg Q2W 群に割り付けられた被験者、及び 4827-002 試験で 210 mg Q2W 群に割り付けられ、4827-003 試験に移行した被験者を対象に集計した。

なお、4827-002 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者で、4827-002 試験期間中に発現した有害事象は集計の対象外とした。また、試験をまたいで発現した事象は 1 事象として集計した。

表2.5.5.1.2-1　国内安全性併合解析対象集団の詳細

併合データセット	試験番号
併合 1（疾患別）	
局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験（4 試験、N=177） KHK4827 群	第 II 相臨床試験：4827-002 試験 第 III 相臨床試験：4827-003 試験、4827-004 試験、4827-005 試験
併合 2（用量別）	
局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者を対象とした臨床試験（2 試験、N=145） KHK4827 群	第 II 相臨床試験：4827-002 試験 第 III 相臨床試験：4827-003 試験

すべての有害事象は、MedDRA/J version 17.1 の基本語（PT）を用いて表示し、PT 及び SOC 別に集計した。有害事象の評価には、各試験又は被験者により治験薬の投与期間が異なるため、各有害事象の発現割合に加えて、人年法で算出した 100 人年あたりの有害事象発現件数（以下、発現率：有害事象の総件数／（全被験者の試験期間（年）の和）×100）も用いた。

（2）海外安全性評価試験併合解析

乾癬患者の安全性評価のための併合解析対象を表 2.5.5.1.2-2に示した。

海外安全性評価試験である、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相臨床試験（20090062 試験及び 20090403 試験）及び第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）、関節症性乾癬患者（関節症状）を対象とした 20101227 試験、喘息患者を対象とした 20090203 試験、関節リウマチ患者を対象とした 20090061 試験及び 20090402 試験、クローン病患者を対象とした 20090072 試験及び 20100008 試験で、治験薬が 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。乾癬患者に対する KHK4827 の安全性は、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした 20090062 試験、20090403 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の併合解析により評価した。その他の試験は、単独で KHK4827 の安全性を評価した。

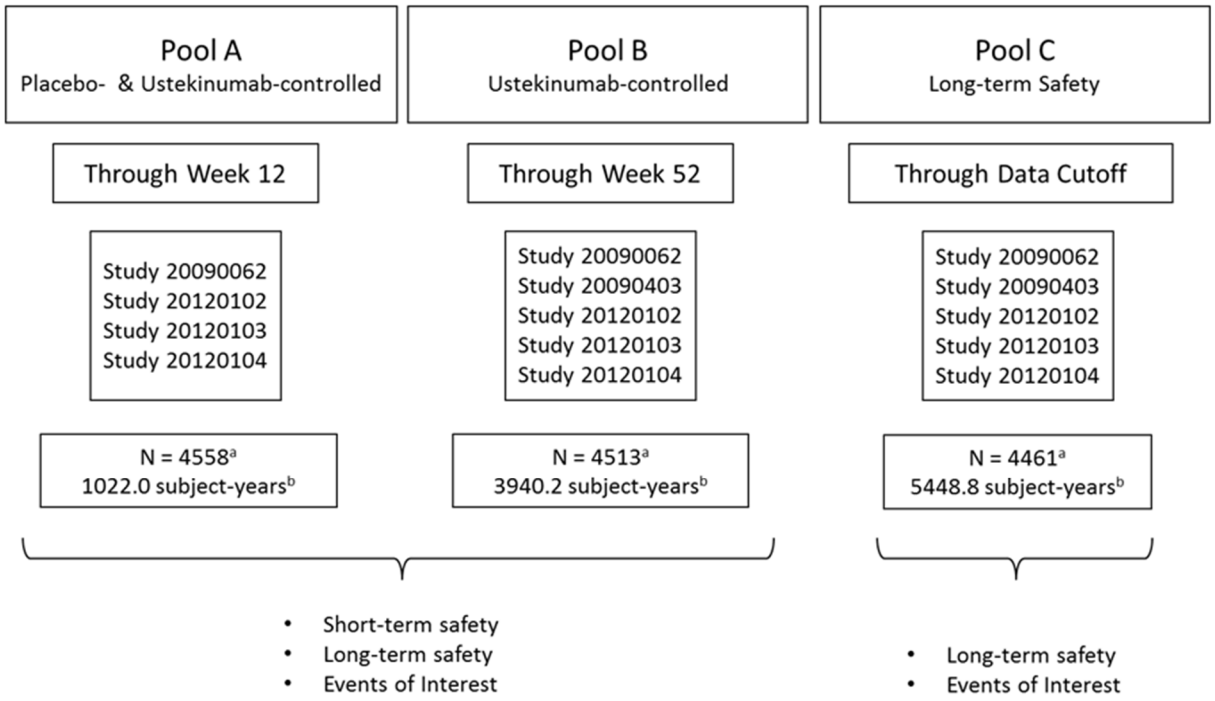
表2.5.5.1.2-2　乾癬患者の安全性評価のための併合解析対象

対象試験	対象期間	群構成
20090062 試験／20090403 試験、 20120102 試験、 20120103 試験、 20120104 試験	導入期（Day 1 ~ Week 12） （プラセボ対照二重盲検比較期； オープン試験の 20090403 試験は除く） (Pool A)	Placebo Ustekinumab 70、140、210 mg Q2W SC 280 mg Q4W SC
	Day 1 ~ Week 52[a] (Pool B)	Ustekinumab 210 mg Q2W after ustekinumab Mixed Dosing Combination of 140/210 mg Q2W Constant dose 140 mg Q2W 210 mg Q2W
	Day 1～データカットオフ [a] (Pool C)	Ustekinumab subjects rescued or rolled over to 210 mg Q2W Overall 140 mg Q2W constant dose Overall 210 mg Q2W constant dose Overall variable dose

a: Subjects initially randomized to placebo are included in the 210 mg Q2W group after their first dose of KHK4827 on or after week 12.

KHK4827 の安全性プロファイルの特徴を明らかにするために、局面型皮疹を有する乾癬患者対象試験の治療期間及び試験のデザインに基づき Pool A、Pool B、Pool C を設定した（図 2.5.5.1.2-1）。

図2.5.5.1.2-1　局面型皮疹を有する乾癬患者の安全性解析データセット



a: Represents number of subjects who received ≥ 1 dose of investigational product
b: Represents subject-years of exposure
Studies 20090062 and 20090403 do not include a ustekinumab comparator group.

【Pool A：導入期（Day 1~Week 12）】

Pool A では、治験薬投与開始（Day 1）から Week 12 までの導入期における KHK4827 とプラセボ及びウステキヌマブの安全性プロファイルを検討した。20090062 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験では、すべての被験者が以下のいずれかの群に無作為割付けされ、導入期（Day 1 ~ Week 12）に二重盲検下で治験薬が投与された。期間中に治験を中止した被験者では、中止時までの有害事象を集計した。

- 70 mg Q2W 群：20090062 試験
- 140 mg Q2W 群：20090062 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験
- 210 mg Q2W 群：20090062 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験
- 280 mg Q4W 群：20090062 試験
- ウステキヌマブ群：20120103 試験及び 20120104 試験
- プラセボ群：20090062 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験

なお、本資料では被験者数が少ない 70 mg Q2W 群及び 280 mg Q4W 群単独での安全性成績は記載していないが、両群のデータは KHK4827 群全体の集計に含めた。

【Pool B：Day 1~Week 52】

Pool B では、Day 1 から Week 52 における KHK4827 とウステキヌマブの安全性プロファイルを検討した。20090062 試験、20090403 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験はそれぞれ試験デザインが異なることから、各被験者が割り付けられた投与群をもとに表 2.5.5.1.2-3に示す投与群に群分けした。

表2.5.5.1.2-3 Pool B の各投与群の定義

投与群	定義
Constant Dose	
210 mg Q2W	各試験の Day 1~Week 52 に KHK4827 として 210 mg Q2W のみが投与された被験者。 • 20090062 試験：Day 1 に 210 mg Q2W 群に割り付けられた被験者 • 20090403 試験：Day 1~Week 52 に 210 mg Q2W のみが投与された被験者 • 20120102 試験：Day 1 に 210 mg Q2W 群に割り付けられた被験者及び Day 1 にプラセボ群に割り付けられ、Week 12 以降に 210 mg Q2W が投与された被験者 • 20120103 試験及び 20120104 試験：Day 1 に 210 mg Q2W 群に割り付けられ、Week 12 に 210 mg Q2W 群に再割付けされた被験者及び Day 1 にプラセボ群に割り付けられ、Week 12 以降に 210 mg Q2W が投与された被験者
140 mg Q2W	各試験の Day 1~Week 52 に KHK4827 として 140 mg Q2W のみが投与された被験者。 • 20090062 試験：Day 1 に 140 mg Q2W 群に割り付けられた被験者 • 20120102 試験：Day 1 に 140 mg Q2W 群に割り付けられ、210 mg Q2W でレスキューされなかった被験者 • 20120103 試験及び 20120104 試験：Day 1 に 140 mg Q2W 群に割り付けられ、Week 12 に 140 mg Q2W 群に再割付けされた被験者
Variable Dose	
140 mg Q2W/ 210 mg Q2W	各試験の Day 1~Week 52 に KHK4827 として 140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W が投与された被験者。 • 20090403 試験：210 mg Q2W から 140 mg Q2W に変更された被験者 • 20120102 試験：Day 1 に 140 mg Q2W 群に割り付けられ、210 mg Q2W でレスキューされた被験者 • 20120103 試験及び 20120104 試験：Day 1 に 210 mg Q2W 群に割り付けられ、Week 12 に 140 mg Q2W 群に再割付けされた被験者、Day 1 に 140 mg Q2W 群に割り付けられ、Week 12 に 210 mg Q2W 群に再割付けされた被験者、Day 1 に 140 mg Q2W 群に割り付けられ、Week 12 に 140 mg Q2W 群に再割付けされ、210 mg Q2W でレスキューされた被験者
Mixed Dosing	各試験の Day 1~Week 52 に KHK4827 として 140 mg Q2W 及び 210 mg Q2W 以外の用法・用量で投与された被験者。 • 20120103 試験及び 20120104 試験：Day 1 に 140 mg Q2W 群又は 210 mg Q2W 群に割り付けられ、Week 12 に 140 mg Q4W 群又は 140 mg Q8W 群に再割付けされた被験者
210 mg Q2W After Ustekinumab	20120103 試験及び 20120104 試験で、Day 1 にウステキヌマブ群に無作為に割り付けられ、Week 16 以降、KHK4827 210 mg Q2W でレスキューされた被験者。なお、当該被験者でウステキヌマブ投与時に発現した有害事象は、Ustekinumab 群で集計した。
Ustekinumab	
Ustekinumab	20120103 試験及び 20120104 試験で、Day 1 にウステキヌマブ群に無作為に割り付けられ、Week 16 以降、KHK4827 210 mg Q2W でレスキューされなかった被験者。

【Pool C：長期投与（Day 1～データカットオフ）】

Pool C では、KHK4827 を長期投与（Day 1 からデータカットオフまで）した際の安全性プロファイルを検討した。Pool C では、各被験者が割り付けられた投与群及び実際の投与実績に基づいて表 2.5.5.1.2-4に示す投与群に群分けした。

表2.5.5.1.2-4 Pool C の各投与群の定義

投与群	定義
Overall 210 mg Q2W	210 mg Q2W の投与開始後、計画投与回数の 75%以上で 210 mg Q2W の投与を受け、他の用量が投与されたことのない被験者を対象とし、210 mg の初回投与後に発現した有害事象を集計した。
Overall 140 mg Q2W	140 mg Q2W の投与開始後、計画投与回数の 75%以上で 140 mg Q2W の投与を受け、他の用量が投与されたことのない被験者を対象とし、140 mg の初回投与後に発現した有害事象を集計した。
Overall Variable Dosing	各試験で KHK4827 が 1 回以上投与され、ウステキヌマブが投与されず、上記の投与群に含まれない被験者を対象とし、KHK4827 の初回投与後に発現した有害事象を集計した。
210 mg Q2W After Ustekinumab	20120103 試験及び 20120104 試験で、Day 1 にウステキヌマブ群に無作為に割り付けられ、Week 16 以降、KHK4827 210 mg Q2W でレスキューされた被験者を対象とし、KHK4827 の初回投与後に発現した有害事象を集計した。

すべての有害事象は、MedDRA version 17.1 の PT を用いて、PT 及び SOC 別に集計した。有害事象は、治験薬の投与開始後から治験終了日又はデータカットオフ日前までに発現した事象又は治験薬の投与開始前に存在していたが治験薬の投与開始後から治験終了日又はデータカットオフ日前までに悪化した事象と定義した。

Pool A を対象とした解析では、有害事象の発現割合を算出すると同時に、長期投与時の有害事象発現状況と比較するため、曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数（以下、発現率：有害事象の総件数／（全被験者の曝露期間（年）の和）×100）も算出した。

Pool B 及び Pool C を対象とした解析では、人年法を用いて有害事象の発現率を算出した。人年の算出に際して、以下の定義に従った。

- 曝露（exposure）期間：被験者に治験薬が投与された期間のみを対象とし、投与されていない期間は除外
- 観察（follow-up）期間：治験薬投与期間（期間中に治験薬が投与されていない期間を含む）及び投与終了（中止）後の観察期間を対象

Pool ごとの有害事象の解析状況を表 2.5.5.1.2-5に示した。

表2.5.5.1.2-5　有害事象の解析

解析	Pool A[a]	Pool B	Pool C
PT 別、SOC 別、重症度別の有害事象発現割合	○	–	–
PT 別、SOC 別、重症度別の曝露期間又は観察期間で調整した有害事象発現率	–	○	○
Week 12 における PASI スコア別及び sPGA スコア別の有害事象の発現割合	○	–	–
Week 52 における PASI スコア別及び sPGA スコア別の曝露期間で調整した有害事象発現率	–	○	–
注目すべき有害事象のカテゴリー別及び PT 別の発現割合	○	○[b]	○[b]
注目すべき有害事象のカテゴリー別及び PT 別の曝露期間又は観察期間で調整した発現率	–	○	○
主な有害事象の初回発現時期 [c]	–	–	○

PASI = Psoriasis Area Severity Index; sPGA = static Physician Global Assessment of Psoriasis.
a: Exposure-adjusted event rates were also presented for all the subject incidence analyses listed for Pool A
b: For suicidal ideation and behavior events only; events are time-adjusted
c: Key events include Oropharyngeal Candidiasis, Serious Infectious Episodes, Neutropenia (determined by events of interest), Suicidal behavior (attempted suicide and completed suicide) and ideation, Depression, Cardiac Events (CEC adjudicated events), Malignancies (adjudicated), SEER Malignancies, NMSC

【外部データとの比較】

海外安全性評価試験では、実薬対照薬であるウステキヌマブの症例数及び投与期間が KHK4827 と比較して顕著に少なく、その多くは二重盲検下での投与であった。そこで、KHK4827 の安全性評価にあたり、必要に応じて外部データソースを用いて、一般的な発現割合及び他の乾癬治療薬における発現割合と比較した。比較に用いた外部データソースを表 2.5.5.1.2-6に示した。

・標準化死亡比（SMR）

死亡に至った有害事象の発現割合を一般的な死亡率と比較するため、性別及び年齢分布を調整して SMR を算出した。SMR は、観察された死亡数を予想死亡数で除して算出した。

・悪性腫瘍の標準化罹患比（SIR）

悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、膀胱以外の上皮内癌、良性新生物、再発性腫瘍を除く）の発現割合を一般的な発現率と比較するため、性別及び年齢分布を調整して SIR を

算出した。非黒色腫皮膚癌は SEER データベースで収集されていないため、除外した。SIR は、観察された悪性腫瘍数を予想悪性腫瘍数で除して算出した。

表2.5.5.1.2-6 比較に使用した外部データソース

Type of Event	Database	Description
Comparisons With the General Population		
Deaths	CDC database	expected rates of death in a general US population after adjusting for age and sex
	Eurostat	expected rates in Europe
Malignancies	SEER[a]	expected rates of malignancies in the general US population[b]
	IARC GLOBOCAN project	estimates incidence of, mortality and prevalence from, major types of cancers at a national level for 184 countries[c]
Comparisons With Other Clinical Trials in Psoriasis		
Events of Interest	Systematic literature review	search for events of interest in clinical trials and registries in adults with psoriasis and/or psoriatic arthritis treated with biological agents[d]

CDC = Centers for Disease Control; CRPD = Clinical Practitioner Research Database; IARC = World Health Organization of United Nation's International Agency for Research on Cancer; SEER = National Institutes of Health Surveillance, Epidemiology, and End Results
a:Covers approximately 28% of the US population and is considered to be geographically and demographically representative
b:Excluding basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin, in situ cancers [except for urinary bladder], benign neoplasms, recurrent tumors, and nonmelanoma skin cancers. All nonmelanoma skin cancers were excluded and reported separately since these are not captured in the SEER database
c:Estimates presented for 2012, separately for each sex; 1-, 3-, 5-year prevalence data available for the adult population
d:Included phase 3 and 4 clinical trials (including open-label extensions of phase 2/3 and phase 3 trials and trials of unspecified phase with ≥ 100 subjects), and patient registries, including reports of the selected adverse events of interest in published scientific journal articles, the ClinicalTrials.gov website, regulatory agency documents, and drug package inserts.

・他の乾癬治療薬との比較

乾癬治療薬として既承認又は現在開発中の薬剤で治療された局面型皮疹を有する成人乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）における注目すべき有害事象の発現割合を、文献のシステマティックレビューにより調査した（5.3.5.3-6）。当該調査では、他の乾癬治療薬で治療された局面型皮疹を有する成人乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬）における注目すべき有害事象の発現割合を要約した。対象とした文献は、第 III 相及び第 IV 相臨床試験（第 II/III 相試験の非盲検延長投与期を含む）、被験者 100 名以上の試験（フェーズ不問）及び患者レジストリであった。これには公表された科学雑誌論文、Clinical Trials.gov ウェブサイト、規制当局の文書、医薬品添付文書が含まれる。

2.5.5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（2.6.2.4 及び 2.6.6）

安全性薬理試験の評価はカニクイザルを用いた 1、3、6 ヵ月間反復投与毒性試験に組み込んで実施し、KHK4827 の主要な生理的機能（循環器系、呼吸器系、腎臓、中枢神経系）に及ぼす影響について調べた。その結果、KHK4827 の循環器系、呼吸器系、腎臓、中枢神経系への影響を示唆する変化は認められなかった。

単回 SC 投与時のカニクイザル及びウサギにおける概略の致死量は、350 mg/kg を上回る用量であった。カニクイザル反復投与毒性試験で認められた KHK4827 投与の影響は、投与部位反応と皮膚及び舌の炎症であり、どちらも休薬により回復した。皮膚及び舌の炎症は常在微生物（酵母及び細菌）の異常増殖を伴う表在性炎症であり、皮膚及び粘膜における IL-17 シグナル経路を介した宿主の常在微生物に対する免疫調節機能に対して KHK4827 の薬理作用が影響を及ぼしたことに起因すると考えられた。KHK4827 の投与によりカニクイザルにおいて免疫毒性の懸念を示唆する変化は認められず、リンパ球サブセット解析及び T 細胞依存性の抗体産生能に対する影響も認められないことから、IL-17 シグナル経路を介した生理機能に対する薬理作用に起因した影響を除き、KHK4827 に免疫抑制作用はないと考えられた。KHK4827 はカニクイザルの受胎能、母動物の毒性及び母体機能、胚・胎児及び出生児の発生、並びに出生後 6 ヵ月までの発達及び各種機能に対して影響を及ぼさなかった。ただし、KHK4827 はカニクイザルの乳汁中にわずかに移行（乳汁移行率：0.0981%）したことから、添付文書（案）に乳汁中への移行に関する情報を記載し、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関して適切に注意喚起を行うこととした。

2.5.5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.3.1 主な組み入れ基準

国内安全性評価試験は、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象として実施した。海外安全性評価試験は、局面型皮疹を有する乾癬患者、関節症性乾癬患者を対象として実施した（評価資料）。その他の疾患として、喘息患者、関節リウマチ患者、クローン病患者を対象として実施した（参考資料）。ブリッジング試験及びブリッジング対象試験（4827-002 試験、20090062 試験）、海外第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（4827-004 試験）、関節症性乾癬患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（20101227 試験）の主要な組み入れ基準をそれぞれ表 2.5.5.3.1-1、表 2.5.5.3.1-2、表 2.5.5.3.1-3、表 2.5.5.3.1-4 に示した。

表2.5.5.3.1-1 ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の主な組み入れ基準

項目	国内：4827-002 試験	海外：20090062 試験
主な選択基準		
年齢	20 歳以上 70 歳以下	18 歳以上 70 歳以下
6 ヵ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者	○	○
光線療法若しくは全身性乾癬療法を 1 回以上受けた、又はこれらの療法の対象と判断される患者	○	○
BSAが10%以上かつPASIスコアが 12 以上の患者	○	○
妊娠可能な女性患者では、治験薬投与開始前 28 日以内の血清妊娠検査結果が陰性であり、ベースライン時の尿妊娠検査結果が陰性であった者	○	○
感染症検査	・HBs 抗原・抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、HTLV-1 抗体がすべて陰性の患者 ・HBs 抗原陰性で HBc 抗体及び／又は HBs 抗体が陽性の場合、HBV-DNA を定量し、HBV-DNA が検出感度未満の患者	HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体がすべて陰性の患者
結核検査	事前検査時の胸部 X 線検査又は胸部 CT 検査で結核を疑う所見が認められず、以下のいずれかの基準に該当する患者 • クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査が陰性 • クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査が判定保留又は判定不能の場合、再検査の結果が陰性 • クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査の再検査が判定保留の場合、胸部 CT 検査で結核を疑う所見が認められない • クォンティフェロン検査若しくは又は T-SPOT 検査それらの再検査が陽性の場合、治験薬投与開始前 3 週より抗結核薬（原則としてイソニアジド）の投与を継続している	治験薬投与開始前 30 日以内のツベルクリン反応が陰性の患者（ツベルクリン反応は、検査後 48~72 時間に 5 mm 以上の硬結が認められた場合に陽性と判定した。ただし、ツベルクリン反応が陽性（硬結：14 mm 以下）の患者のうち、BCG 接種歴があり、過去 1 年以内のクォンティフェロン検査が陰性であり、結核ワークシートで症状が認められず、胸部レントゲンが陰性の場合は登録可能とした。）
主な除外基準		
乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬、薬物由来の乾癬（β遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、リチウム薬由来の新規乾癬発症又は悪化等）を有する患者		
事前検査時に治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある湿疹等の乾癬以外の皮膚疾患を有する患者		
治験薬投与開始前 14 日以内に下記のいずれかの療法を実施した患者 ・UVB 療法 ・タクロリムス等のカルシニューリン阻害薬による外用薬治療 ・ビタミン A 製剤、活性型ビタミン D_3 製剤又は活性型ビタミン D_3 アナログ製剤等による外用薬治療 ・weak から strong に分類されるステロイド外用薬治療（ただし、頭皮、腋窩、鼠径に対しての使用は除く）		
治験薬投与開始前 28 日以内に下記のいずれかの療法を実施した患者 ・乾癬に対する全身療法（ビタミン A 製剤、カルシニューリン阻害薬、メトトレキサート、ステロイド剤等） ・UVA 療法 ・PUVA 療法 ・レチノイドの経口投与 [a] ・strongest 又は very strong に分類されるステロイド外用薬治療 ・アントラリン [a] ・タール療法 [b]		

表2.5.5.3.1-1 ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の主な組み入れ基準（続き）

項目	国内：4827-002 試験	海外：20090062 試験
主な除外基準（続き）		
治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に下記のいずれかの薬剤を投与された患者 ・アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、アレファセプト[a]、セルトリズマブ[a] ・生ワクチン		
治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に抗 IL-12/IL-23 抗体製剤（ウステキヌマブ、ABT-874 等）を投与された患者[a]		
治験薬投与開始前 6 ヵ月以内にウステキヌマブを投与された患者[b]		
過去にウステキヌマブを投与された患者のうち、有効性が認められず投与が中止された患者		
過去に抗 IL-17 生物学的製剤を投与された患者		
エファリズマブ又はリツキシマブの投与経験がある患者[a]		

a：20090062 試験のみ
b：4827-002 試験のみ

表2.5.5.3.1-2 海外第 III 相臨床試験の主な組み入れ基準（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験共通）

主な選択基準
年齢が 18 歳以上 75 歳以下
6 ヵ月以上症状が安定している中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（治験責任医師が形態学的な変化又は重大な再燃がないと判断した患者）
治験責任医師が生物学的製剤の対象であると判断した患者
事前検査時及びベースライン時に、BSA が 10%以上、PASI スコアが 12 以上、sPGA スコアが 3 以上の患者
妊娠可能な女性患者では、事前検査時の血清妊娠検査結果が陰性であり、ベースライン時の尿妊娠検査結果が陰性であった者
結核の既往がない患者
事前検査時にツベルクリン反応又はクォンティフェロン検査が陰性である患者。ただし、ツベルクリン反応陽性患者のうち、BCG 接種歴がある又はクォンティフェロン検査が陰性の場合は登録可能とした。また、BCG 接種歴がないツベルクリン反応陽性患者、クォンティフェロン陽性又は不確定の患者のうち、結核ワークシートで症状が認められず、十分な予防法を完了し、直近の予防処置後に結核患者と接触しておらず、治験薬投与前 3 ヵ月以内に実施した胸部レントゲン検査が陰性の場合は登録可能とした。
主な除外基準
事前検査時に、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬若しくは薬剤性乾癬と診断された患者、又は治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる乾癬以外の皮膚疾患（湿疹等）が認められた患者
活動性の感染症を有する患者又は以下に該当する患者 • 治験薬投与開始前 28 日以内に抗生物質の全身投与が必要な活動性感染症に罹患した患者 • 治験薬投与開始前 8 週間以内に入院又は抗生物質の IV 投与を要する重大な感染症に罹患した患者 • 治験責任医師が本治験に参加することにより症状が悪化すると判断した再発性、慢性感染症又は他の活動性の感染症に罹患した患者
治験責任医師が、臨床的に重大であり、コントロール不良と判断した全身疾患（腎不全、心不全、高血圧、肝疾患、糖尿病、貧血等）の合併症を有する患者
クローン病の既往歴を有する患者
B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 感染症の既往歴を有する患者
治験薬初回投与前 12 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症が認められた患者
以下の外用剤の治療を受けた患者 ・治験薬投与開始前 28 日以内に Class I 又は II のステロイド剤又はアントラリン／ジトラノール ・治験薬投与開始前 14 日以内に他の外用剤（顔面、腋窩及び鼠径部で許可されている Class III 以下の弱いステロイド剤、無刺激性の皮膚軟化剤（α 又は β ヒドロキシ酸を含まないもの）及びステロイドを含まないシャンプーを除く）
治験薬投与開始前 28 日以内に、UVA 療法（ソラレンの併用を問わない）、UVB 療法、エキシマレーザー、経口レチノイド、メトトレキサート、シクロスポリン、カルシニューリン阻害剤の全身投与、アザチオプリン、チオグアニン、ヒドロキシウレア、フマル酸エステル、経口又は非経口（筋肉内又は関節内投与を含む）ステロイド剤（ただし、推奨用量内のステロイド剤の耳、鼻、眼内又は吸入投与は許可）、乾癬に対する他の非生物学的製剤の全身療法のいずれかを使用した患者

表2.5.5.3.1-2 海外第 III 相臨床試験の主な組み入れ基準（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験共通）（続き）

主な除外基準（続き）
治験薬投与開始前 28 日以内に、生ワクチンを投与された患者
抗 IL-17 生物学的製剤の投与経験がある患者、治験薬投与開始前 12 週間以内に他の免疫系に影響を及ぼす治験薬又は市販薬を投与された患者
他の医薬品又は医療機器の治験に参加している患者、又は治験終了後 30 日経過していない患者、他の治験薬を投与されている患者

表2.5.5.3.1-3 膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の主な組み入れ基準（4827-004 試験）

主な選択基準
年齢 18 歳以上
膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン（岩月 et al, 2010）の診断基準を満たした患者又は乾癬性紅皮症と診断された患者
光線療法又は全身性乾癬療法を 1 回以上受けた患者、若しくはこれらの療法の対象と判断される患者
妊娠可能な女性患者では、治験薬投与開始 28 日以内の血清妊娠検査結果が陰性であり、ベースライン時の尿妊娠検査結果が陰性であった者
感染症検査 ・HBs 抗原・抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、HTLV-1 抗体がすべて陰性の患者 ・HBs 抗原陰性で HBc 抗体及び／又は HBs 抗体が陽性の場合、HBV-DNA を定量し、HBV-DNA が検出感度未満の患者
事前検査時の胸部 X 線検査又は胸部 CT 検査で結核を疑う所見が認められず、以下のいずれかの基準に該当する患者 ・クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査が陰性 ・クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査が判定保留又は判定不能の場合、再検査の結果が陰性 ・クォンティフェロン検査又は T-SPOT 検査の再検査が判定保留の場合、胸部 CT 検査で結核を疑う所見が認められない ・クォンティフェロン検査若しくは T-SPOT 検査又はそれらの再検査が陽性の場合、胸部 CT 検査で結核を疑う所見が認められず、かつ治験薬投与開始前 3 週より抗結核薬（原則としてイソニアジド）の投与を継続している
主な除外基準
乾癬性紅皮症と診断された患者のうちベースライン時の BSA が 80%に満たない患者
滴状乾癬、薬物由来の乾癬性紅皮症（β 遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、リチウム薬由来の新規乾癬発症又は悪化等）を有する患者
事前検査時に、治験薬の乾癬に対する評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚状態を有する患者（例：湿疹）
治験期間中に外科的治療を予定している患者
以下に示す活動性感染症又は感染症歴を有する患者 ・仮登録日の 30 日前から治験薬投与開始時までに CTCAE v4.0-JCOG Grade 2 以上の限局性の疾患を含む活動性感染症に罹患した患者 ・仮登録日前 8 週間以内に入院又は抗生物質若しくは抗ウイルス剤の全身投与（経口投与を除く）を要する重大な感染症に罹患した患者 ・仮登録日前 12 ヵ月以内に抗生物質又は抗ウイルス剤の全身投与（経口投与を除く）を要する感染症に 3 回以上罹患した患者
重大な合併症（1 型糖尿病、コントロール不良な 2 型糖尿病、うっ血性心不全、1 年以内の心筋梗塞又は不安定狭心症、コントロール不良な高血圧、乾癬以外の主要な慢性炎症性疾患又は結合組織病等）を有する患者
治験薬投与開始前に下記のいずれかの療法を実施した患者 ・治験薬投与開始前 14 日以内に UVB 療法を実施した患者 ・治験薬投与開始前 28 日以内に UVA 療法又は PUVA 療法を実施した患者 ・治験薬投与開始前 1 週間以内にエタネルセプトを投与された患者又は顆粒球吸着療法を受けた患者 ・治験薬投与開始前 2 週間以内にアダリムマブを投与された患者 ・治験薬投与開始前 8 週間以内にインフリキシマブを投与された患者 ・治験薬投与開始前 12 週間以内にウステキヌマブを投与された患者
過去にウステキヌマブ又は抗 IL-23 生物学的製剤を投与された患者のうち、有効性が認められず投与が中止された患者
治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に生ワクチン（BCG、ポリオ、麻疹、風疹等）を投与された患者
治験薬投与開始前 4 ヵ月以内（生物学的製剤（抗体等）は治験薬投与開始前 6 ヵ月以内）に新有効成分含有医薬品又は医療機器の臨床試験若しくはそれに準ずる試験に参加し、治験薬を投与された患者
過去に抗 IL-17 生物学的製剤を投与された患者

表2.5.5.3.1-4 関節症性乾癬患者の主な組み入れ基準（20101227 試験）

20101227 試験
主な選択基準
18 歳以上 75 歳以下
6 ヵ月以上関節症性乾癬の診断を受けている患者（関節症性乾癬の分類基準（CASPAR）による）
圧痛関節 3 ヵ所以上及び腫脹関節 3 ヵ所以上を有する患者
非ステロイド性消炎鎮痛剤（必要時の使用を含む）を投与されている患者では、治験薬投与開始前 4 週間以上用量を変更せずに使用しており、本治験開始後 24 週間も用量を変更しないことが見込まれていること
メトトレキサート又はレフルノミドを投与されている患者では、治験薬投与開始前の 4 週間以上用量を変更せずにメトトレキサート（25 mg/週以下）又はレフルノミド（20 mg/日未満）を使用しており、本治験開始後 24 週間も用量を変更しないことが見込まれ、3 ヵ月以上投与されている患者
経口ステロイド剤を投与されている患者では、治験薬投与開始前 4 週間以上用量を変更せずに（プレドニゾロン当量で 10 mg/日未満）使用しており、本治験開始後 24 週間にわたり、用量を変更しないことが見込まれていること
治験薬投与開始前 4 週間以内の結核検査が陰性で、以下のいずれかの基準に該当する患者 ・ツベルクリン反応（PPD 検査）が陰性（接種後 48~72 時間の硬結 <5 mm）の患者 ・クォンティフェロン検査が陰性の患者 PPD 検査が陽性の患者又はクォンティフェロン検査が陽性若しくは不確定の患者は、以下のすべてを満たした場合に登録可能とする。 ・活動性結核の既往がない又は結核ワークシートで症状が認められない場合 ・（標準的治療による）適切な予防歴が記録されている場合 ・治験薬初回投与前 3 ヵ月以内の胸部 X 線検査で、活動性結核が認められない場合
主な除外基準
投与前の状態に対し、ベースラインから 12 週目の評価までに外科的治療が計画されている患者
以下に示す活動性感染症又は感染症の既往を有する患者 ・治験薬初回投与前 28 日以内に抗生物質又は抗ウイルス剤の全身投与を要する活動性感染症 ・治験薬初回投与前 8 週間以内に入院又は抗生物質若しくは抗ウイルス剤の IV 投与を要する重大な感染症 ・治験責任医師が本治験に参加することにより症状が悪化すると判断した再発性、慢性感染症又は他の活動性の感染症
関節性症乾癬以外の主要な慢性炎症性疾患又は結合組織病（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、ライム病、痛風等）を有する患者
治験責任医師が治験に参加することによって悪化するおそれがあると考えるすべての合併症又はコントロール不良で臨床的に重大な全身性疾患（腎不全、心不全、高血圧、肝疾患、糖尿病、貧血等）を有する患者
B 型肝炎、C 型肝炎又は HIV 感染症の既往を有する患者
治験薬初回投与前 12 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症が認められた患者
治験薬投与開始後 28 日以内に下記のいずれかの薬剤を投与された患者 • スルファサラジン • ヒドロキシクロロキン • カルシニューリン阻害剤（シクロスポリン、タクロリムス等）の全身投与 • アザチオプリン • 筋肉内又は関節内投与を含む、非経口ステロイド剤 • 生ワクチン
下記のいずれかに該当する患者 • 治験薬投与開始前 2 ヵ月以内に抗 TNF 療法を使用した患者 • 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に乾癬及び／又は関節症性乾癬に対する抗 IL-12/IL-23 生物学的製剤又は他の治験中若しくは市販の生物学的製剤（ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ等）を投与された患者 • リツキシマブを投与された患者 • 過去に抗 IL-17 生物学的製剤（KHK4827 を含む）を投与された患者

2.5.5.3.2 曝露の状況（2.7.4.1.2）

1）ブリッジング試験及びブリッジング対象試験

ブリッジング試験である 4827-002 試験では、プラセボ群 38 名、KHK4827 70 mg 群 39 名、140 mg 群 37 名、210 mg 群 37 名が割り付けられ、すべての被験者に治験薬が投与された。一方、ブリッジング対象試験である 20090062 試験ではプラセボ群 38 名、KHK4827 70 mg 群 39 名、140 mg 群 39 名、210 mg 群 40 名が割り付けられ、それぞれ 37 名、38 名、39 名、40 名に治験薬が投与された。

4827-002 試験及び 20090062 試験のいずれにおいても、投与期間（中央値）は 71 日であり、KHK4827 の曝露期間（中央値）は 85 日であった。また、規定の投与を完了（7 回投与）した被験者の割合は 4827-002 試験で 89.5~100%、20090062 試験で 83.8~97.4%であった。

2）国内安全性評価試験

国内安全性評価試験 4 試験（4827-002 試験、4827-003 試験、4827-004 試験、4827-005 試験）を対象とした疾患別（PsO 群、GPP 群、PsE 群）の併合解析（併合 1）では、KHK4827 が投与された 177 名を対象とした。KHK4827 の曝露期間（週）の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 91.10 週（2.0, 93.4 週）であり、総投与量の中央値は 6370.0 mg（140, 9800 mg）、投与回数の中央値は 41.0 回（2, 48 回）であった。期間別 KHK4827 投与被験者数では、52 週以上の被験者数が 177 名中 161 名（91.0%）であり、総曝露期間は 275.2 人年であった。

国内安全性評価試験 2 試験（4827-002 試験、4827-003 試験）を対象とした用量（210 mg Q2W 群、140 mg Q2W 群）別の併合解析（併合 2）では、KHK4827 が投与された 145 名を対象とした。KHK4827 の曝露期間（週）の中央値は 64.10 週（8.0, 64.9 週）であり、総投与量の中央値は 4620.0 mg（700, 6930 mg）、投与回数の中央値は 34.0 回（5, 34 回）であった。期間別の KHK4827 投与被験者数では、52 週以上の被験者数が 145 名中 135 名（93.1%）であり、総曝露期間は 161.1 人年であった。

3）海外安全性評価試験

KHK4827 は局面型皮疹を有する乾癬患者 4461 名及び他の疾患 744 名の合計 5205 名に投与された。KHK4827 の総曝露期間は、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象としたすべての試験（20090062 試験、20090403 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で 5401.6 人年、第 II 相臨床試験（20090062 試験、20090403 試験）で 638.9 人年、第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）で 4762.7 人年であった。総観察期間はそれぞれ 5574.0 人年、665.4 人年、4908.7 人年であった。また、関節リウマチ、クローン病、関節症性乾癬、喘息被験者を含めたすべての疾患では、KHK4827 の総曝露期間は 5903.7 人年、総観察期間は 6131.8 人年であった。

観察期間は、治験薬投与開始日から規定の最終来院日又はデータカットオフ日のいずれか早い日までの期間とした。半数以上の被験者で観察期間は、12 ヵ月以上 18 ヵ月未満であり、60 ヵ月以上の被験者はいなかった。

2.5.5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4.1.4）

1）ブリッジング試験及びブリッジング対象試験

ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の人口統計学的特性及びその他の特性は2.5.4.2に記載した。

2）国内安全性評価試験

併合 1 では、性別は、PsO 群 147 名で女性 29 名（19.7%）及び男性 118 名（80.3%）、GPP 群 12 名で女性 9 名（75.0%）及び男性 3 名（25.0%）、PsE 群 18 名で女性 4 名（22.2%）及び男性 14 名（77.8%）であった。全体では男性の割合が 7 割超と多かったが、GPP 群は女性の割合が 7 割超と多かった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、PsO 群で 45.6±11.9 歳、GPP 群で 43.1±16.8 歳、PsE 群で 50.8±12.2 歳であった。全体では 45.9±12.3 歳であり、ほとんどが 65 歳未満であった。体重は、PsO 群で 74.4±17.1 kg、GPP 群で 58.6±16.7 kg、PsE 群で 65.8±12.2 kg であった。全体では 72.45±17.20 kg であり、70 kg 超が 5 割超であった。原疾患の罹患期間（年）は PsO 群で 14.69±9.52 年、GPP 群で 6.56±7.20 年、PsE 群で 6.37±10.12 年であった。関節症性乾癬を併発している被験者は PsO 群で 22 名（15.0%）、PsE 群で 1 名（5.6%）であり、罹患期間（年）は、PsO 群で 3.90±4.30 年、PsE 群で 38.20 年であった。

生物学的製剤の前治療歴有りの被験者割合は、PsO 群で 16 名（10.9%）、GPP 群で 6 名（50.0%）、PsE 群で 2 名（11.1%）であった。全身療法又は光線療法の前治療歴有り、全身療法（非生物学的製剤）又は光線療法の前治療歴有りの被験者割合は、いずれも PsO 群で 117 名（79.6%）、GPP 群で 11 名（91.7%）、PsE 群で 17 名（94.4%）であった。

ベースラインの PASI スコアは、PsO 群で 27.14±11.66、GPP 群で 15.01±12.08、PsE 群で 36.0±13.11 であった。ベースラインの sPGA スコア 2~5 の被験者は、PsO 群でそれぞれ 12 名（8.2%）、71 名（48.3%）、59 名（40.1%）、5 名（3.4%）であり、PsE 群でそれぞれ 5 名（27.3%）、3 名（16.7%）、3 名（16.7%）、6 名（33.3%）であった。

併合 2 では、性別は、210 mg Q2W 群 72 名で女性 12 名（16.7%）及び男性 60 名（83.3%）、140 mg Q2W 群 73 名で女性 17 名（23.3%）及び男性 56 名（76.7%）であった。全体では男性の割合が 8 割超であった。年齢は、210 mg Q2W 群で 45.6±11.8 歳、140 mg Q2W 群で 45.3±11.8 歳であり、ほとんどが 65 歳未満であった。体重は、210 mg Q2W 群で 72.8±16.2 kg、140 mg Q2W 群で 75.7±18.1 kg であった。全体では 74.2±17.2 kg であり、70 kg 超が 5 割超であった。尋常性乾癬と診断されてからの期間（年）は 210 mg Q2W 群で 15.19±9.77 年、140 mg Q2W 群で 14.34±9.35 年であった。関節症性乾癬を併発している被験者は 210 mg Q2W 群で 11 名（15.3%）、140 mg Q2W で 10 名（13.7%）と同様であり、関節症性乾癬と診断されてからの期間（年）は、210 mg Q2W 群で 4.15±4.43 年、140 mg Q2W で 3.71±4.60 年であった。

生物学的製剤の前治療歴有りの被験者割合は、210 mg Q2W 群で 10 名（13.9%）、140 mg Q2W 群で 6 名（8.2%）であった。全身療法又は光線療法の前治療歴有りの被験者割合は、210 mg Q2W 群で 58 名（80.6%）、140 mg Q2W 群で 58 名（79.5%）であり、全身療法（非生物学的製剤）又は光線療法の前治療歴有りの被験者割合と同様であった。

ベースラインの PASI スコアは、210 mg Q2W 群で 26.44±12.20、140 mg Q2W 群で 27.85±11.28 であった。ベースラインの sPGA スコアは、全体で 2 が 12 名（8.3%）、3 が 71 名（49.0%）、4 が 57 名（39.3%）、5 が 5 名（3.4%）であった。

被験者の主な人口統計学的及びその他の特性は、KHK4827 投与群間で不均衡は認められなかった。

3）海外安全性評価試験

Pool A で各投与群に割り付けられた被験者では、性別は、各投与群とも男性が多く、KHK4827 群では 3066 名中女性 942 名（30.7%）及び男性 2124 名（69.3%）、ウステキヌマブ群では 613 名中女性 196 名（32.0%）、男性 417 名（68.0%）、プラセボ群では 879 名中女性 272 名（30.9%）、男性 607 名（69.1%）であった。人種別では、各群とも白人が多く、KHK4827 群で 2775 名（90.5%）、ウステキヌマブ群で 551 名（89.9%）、プラセボ群で 799 名（90.9%）であった。各群の年齢は同様であり、KHK4827 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群の順（以下同様）に、それぞれ 44.8±12.9 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、45.1±13.1 歳、44.6±12.9 歳であった。各群とも 40 歳以上 65 歳未満が最も多く、KHK4827 群で 1763 名（57.5%）、ウステキヌマブ群で 351 名（57.3%）、プラセボ群で 476 名（54.2%）であった。KHK4827 群の 192 名（6.3%）、ウステキヌマブ群の 42 名（6.9%）、プラセボ群の 56 名（6.4%）が 65 歳以上であった。各群の体重は同様であり、それぞれ 90.6±22.3 kg、90.7±22.8 kg、90.0±22.0 kg であった。各群とも 100 kg 以下が約 70%であり、100 kg 超はそれぞれ 878 名（28.6%）、172 名（28.1%）、241 名（27.4%）であった。

関節症性乾癬の被験者の割合は、KHK4827 群で 654 名（21.3%）、ウステキヌマブ群で 114 名（18.6%）、プラセボ群で 180 名（20.5%）であり、ウステキヌマブ群は他の群と比較して若干少なかった。乾癬と診断されてからの期間（年）は、それぞれ 18.4±12.1 年、18.5±12.2 年、18.5±12.0 年であった。PASI スコアはそれぞれ 20.2±8.1、20.0±8.4、20.0±8.2 であった。なお、各投与群とも半数以上の被験者で sPGA スコアは 3 であった。

2.5.5.4 有害事象

国内安全性評価試験の併合 1 及び併合 2 のそれぞれにおいて、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を比較的よく見られる有害事象と定義した。また、海外安全性評価試験の Pool A において KHK4827 群全体で 2%以上の被験者に発現した有害事象、Pool B 及び Pool C のそれぞれにおいて KHK4827 群全体で曝露期間で調整した発現率が 5/100 人年超であった有害事象を、それぞれ比較的よく見られる有害事象と定義した。

2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象（2.7.4.2.1.1.1）

1）国内安全性評価試験

（1）併合 1

併合 1 では、有害事象は、全体で 177 名中 168 名（94.9%）に発現した。疾患別では、PsO 群で 147 名中 138 名（93.9%）、GPP 群で全被験者 12 名（100.0%）、PsE 群で全被験者 18 名（100.0%）に発現した。

事象別では、全体で「鼻咽頭炎」が最も多く 77 名（43.5%）に発現した。次いで「齲歯」及び「上気道の炎症」が各 21 名（11.9%）、「接触性皮膚炎」が 20 名（11.3%）、「毛包炎」が 19 名（10.7%）に発現した。疾患別では、いずれの群においても「鼻咽頭炎」が最も多く、PsO 群で 65 名（44.2%）、GPP 群で 5 名（41.7%）、PsE 群で 7 名（38.9%）に発現した。PsO 群では「鼻咽頭炎」に次いで「上気道の炎症」が 19 名（12.9%）、「接触性皮膚炎」及び「足部白癬」が各 17 名（11.6%）、「齲歯」及び「毛包炎」が各 16 名（10.9%）、「背部痛」が 15 名（10.2%）

に発現した。GPP 群で「鼻咽頭炎」以外に 2 名以上の被験者に発現した事象は、「齲歯」、「上気道の炎症」、「毛包炎」、「下痢」、「皮膚乳頭腫」、「皮膚乾燥」、「脂漏性皮膚炎」、「ざ瘡」が各 2 名（16.7%）に発現した。PsE 群で「鼻咽頭炎」以外に 2 名以上の被験者に発現した事象は、「齲歯」、「節足動物刺傷」、「関節周囲炎」（各 3 名、16.7%）、「接触性皮膚炎」、「背部痛」、「下痢」、「口腔咽頭痛」、「歯牙破折」（各 2 名、11.1%）であった。

副作用は、全体では 177 名中 116 名（65.5%）に発現し、疾患別では、PsO 群で 147 名中 99 名（67.3%）、GPP 群で 12 名中 9 名（75.0%）、PsE 群で 18 名中 8 名（44.4%）に発現した。

事象別では、全体で「鼻咽頭炎」が最も多く 21 名（11.9%）に発現し、次いで「毛包炎」が 11 名（6.2%）、「上気道の炎症」が 9 名（5.1%）に発現した。疾患別では、いずれの群においても「鼻咽頭炎」が最も多く、PsO 群で 16 名（10.9%）、GPP 群で 2 名（16.7%）、PsE 群で 3 名（16.7%）に発現した。PsO 群では「鼻咽頭炎」に次いで「毛包炎」が 9 名（6.1%）、「上気道の炎症」及び「咽頭炎」が各 8 名（5.4%）に発現した。GPP 群で「鼻咽頭炎」以外に 2 名以上の被験者に発現した副作用は認められなかった。PsE 群で「鼻咽頭炎」以外に 2 名以上の被験者に発現した事象は、「背部痛」の 2 名（11.1%）であった。

比較的よく見られる有害事象のうち重症度が Grade 4 の事象は発現せず、Grade 3 の事象が PsO 群で 5 名に発現した。Grade 3 の事象として、「蜂巣炎」が 3 名で最も多く、次いで「接触性皮膚炎」及び「変形性関節症」が各 1 名に発現し、このうち「蜂巣炎」の 2 名が副作用とされた。

（2）併合 2

併合 2 では、有害事象は、KHK4827 群全体で 145 名中 134 名（92.4%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 72 名中 68 名（94.4%）、140 mg Q2W 群で 73 名中 66 名（90.4%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 群全体で「鼻咽頭炎」が最も多く 58 名（40.0%）に発現し、次いで「上気道の炎症」が 18 名（12.4%）、「接触性皮膚炎」が 15 名（10.3%）に発現した。投与群別では、いずれの群においても「鼻咽頭炎」が最も多く、210 mg Q2W 群で 31 名（43.1%）及び 140 mg Q2W 群で 27 名（37.0%）に発現した。210 mg Q2W 群では、「鼻咽頭炎」に次いで「足部白癬」が 10 名（13.9%）、「上気道の炎症」が 9 名（12.5%）、「接触性皮膚炎」、「毛包炎」、「乾皮症」が各 8 名（11.1%）に発現した。140 mg Q2W 群では、「鼻咽頭炎」に次いで「上気道の炎症」が 9 名（12.3%）、「関節痛」が 8 名（11.0%）に発現した。

これら多く発現した事象のうち、「足部白癬」（210 mg Q2W 群 : 10 名（13.9%）、140 mg Q2W 群 : 3 名（4.1%））、「乾皮症」（210 mg Q2W 群 : 8 名（11.1%）、140 mg Q2W 群 : 1 名（1.4%））、「口腔カンジダ症」（210 mg Q2W 群 : 7 名（9.7%）、140 mg Q2W 群 : 0 名（0%））は 210 mg Q2W 群で発現割合が高かった。

副作用は、KHK4827 群全体で 145 名中 89 名（61.4%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 72 名中 45 名（62.5%）、140 mg Q2W 群で 73 名中 44 名（60.3%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 群全体で「鼻咽頭炎」が最も多く 14 名（9.7%）に発現し、次いで「上気道の炎症」が 8 名（5.5%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で「口腔カンジダ症」が最も多く 7 名（9.7%）に発現し、次いで「上気道の炎症」及び「咽頭炎」が各 5 名（6.9%）、「鼻咽頭炎」及び「毛包炎」が各 4 名（5.6%）に発現した。140 mg Q2W 群では「鼻咽頭炎」が最も多く 10 名（13.7%）に発現した。

これら多く発現した事象のうち、「口腔カンジダ症」（210 mg Q2W 群：7 名（9.7%）、140 mg Q2W 群：0 名（0%））は 210 mg Q2W 群で発現割合が高かった。

比較的よく見られる有害事象のうち重症度が Grade 4 の有害事象は発現せず、Grade 3 の有害事象が 210 mg Q2W 群で 2 名及び 140 mg Q2W 群で 1 名に発現した。Grade 3 の事象として、「蜂巣炎」が 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群で各 1 名に発現し、次いで「接触性皮膚炎」が 210 mg Q2W 群の 1 名に発現した。このうち「蜂巣炎」の 2 名（210 mg Q2W 群：1 名、140 mg Q2W 群：1 名）が副作用とされた。

2）海外安全性評価試験（局面型皮疹を有する乾癬患者対象試験）

（1）Pool A：導入期（Day 1~Week 12）

Pool A における KHK4827 群全体で 2%以上の被験者に発現した有害事象は、KHK4827 群全体では 3066 名中 1765 名（57.6%）に発現し、そのうち 210 mg Q2W 群では 1496 名中 870 名（58.2%）、140 mg Q2W 群では 1491 名中 845 名（56.7%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。また、プラセボ群では 879 名中 451 名（51.3%）、ウステキヌマブ群では 613 名中 345 名（56.3%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 群全体では「鼻咽頭炎」が最も多く 209 名（6.8%）に発現した。次いで、「上気道感染」が 163 名（5.3%）、「頭痛」及び「関節痛」が各 147 名（4.8%）に発現した。210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群で発現割合が異なる事象は認められなかった。

KHK4827 群全体での発現割合が 1%以上、かつその発現割合がプラセボ群よりも 1.5 倍以上の有害事象で、そのうち、最も発現割合が高かった事象は「疲労」であり、KHK4827 群全体で 76 名（2.5%）及びプラセボ群で 10 名（1.1%）に発現した。次いで、「口腔咽頭痛」が KHK4827 群全体で 65 名（2.1%）及びプラセボ群で 10 名（1.1%）、「下痢」が KHK4827 群全体で 61 名（2.0%）及びプラセボ群で 10 名（1.1%）に発現した。

（2）Pool B：Day 1~Week 52

Pool B における KHK4827 群全体で曝露期間で調整した発現率が 5/100 人年以上であった有害事象の曝露期間で調整した発現率は、KHK4827 群全体で 401.3/100 人年であり、各 KHK4827 投与群でも同様の発現率であった。ウステキヌマブ群では 394.6/100 人年であった。また、観察期間で調整した発現率は、KHK4827 群全体で 400.5/100 人年、ウステキヌマブ群では 398.2/100 人年であった。

事象別では、KHK4827 群全体で「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く 23.2/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 19.2/100 人年、「関節痛」が 14.0/100 人年、「頭痛」が 12.4/100 人年であった。各 KHK4827 投与群でも同様の発現率であった。ウステキヌマブ群では、「上気道感染」の発現率が最も高く 25.3/100 人年であった。次いで、「鼻咽頭炎」が 23.2/100 人年、「関節痛」が 11.5/100 人年、「頭痛」が 10.9/100 人年であった。KHK4827 群とウステキヌマブ群で、発現率の異なる事象は認められなかった。

3）Pool C：長期投与（Day 1~データカットオフ）

Pool C における KHK4827 群全体で曝露期間で調整した発現率が 5/100 人年以上であった有害事象の発現率は、KHK4827 群全体で 346.5/100 人年であり、各 KHK4827 投与群でも同様の発現率であった。また、観察期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 344.5/100 人年であった。

事象別では、KHK4827 群全体で「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く 20.3/100 人年であった。次いで、「上気道感染」が 16.8/100 人年、「関節痛」が 11.7/100 人年、「頭痛」が 10.5/100 人年であった。各 KHK4827 投与群でも同様の発現率であった。

2.5.5.4.2 死亡に至った有害事象（2.7.4.2.1.2）

1）国内安全性評価試験

国内臨床試験で死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2）海外安全性評価試験（局面型皮疹を有する乾癬患者対象試験）

KHK4827 の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外安全性評価試験で、データカットオフ日までに死亡に至った有害事象は 18 名に発現し、そのうち 2 名はウステキヌマブ群で発現した。事象別では、KHK4827 群で「自殺既遂」が 2 名に発現し、「死亡」、「突然死」、「心停止」、「心肺不全」、「脳血管発作」、「大動脈瘤破裂」、「心筋症」、「外傷性肺損傷」、「貪食細胞性組織球症」、「偶発的死亡」、「企図的過量投与」、「食道静脈瘤出血」、「脳梗塞」、「稽留流産」が各 1 名に発現した。なお、「稽留流産」が発現した被験者自身は死亡していない。ウステキヌマブ群で「膵癌」及び「死亡」が各 1 名に発現した。

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外安全性評価試験における観察期間（人年）及び世界の死亡統計データをもとに当該治験における予想死亡者数を算出したところ、26.08 人であった。当該治験ではカットオフ時点までに 16 名（0.3/100 人年）が死亡し、予想死亡者数から算出した SMR は 0.61（95%CI = 0.35～1.00）であった。

このことから局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外安全性評価試験における死亡者数は世界の人口統計データをもとにした予想死亡者数と同様であり、KHK4827 投与による死亡リスクの増大は認められなかった。

（1）Pool A：導入期（Day 1~Week 12）

導入期では、死亡に至った有害事象は 210 mg Q2W 群で「脳梗塞」が 1 名（0.1%）に発現した。「脳梗塞」は 39 歳の白人男性に発現した事象であり、KHK4827 投与開始後 Day 88 に死亡した。被験者は、上部消化管出血による低血圧及び後頭部の挫傷、急性硬膜下血腫、広範囲の左脳の梗塞により死亡し、治験薬との因果関係は否定され、CEC により MACE ではないと判定された。その他の投与群では死亡に至った有害事象は発現しなかった。

（2）Pool B：Day 1~Week 52

死亡に至った有害事象は KHK4827 群全体で 13 名に発現し、発現率は 0.4/100 人年であり、ウステキヌマブ群で 2 名に発現し、発現率は 0.4/100 人年であった。このように、KHK4827 群とウステキヌマブ群で発現率は同じであった。KHK4827 の投与群別の発現被験者数（発現率）は、210 mg Q2W 群で 6 名（0.6/100 人年）、Mixed Dosing 群で 4 名（0.3/100 人年）、140 mg Q2W /210 mg Q2W 群で 3 名（0.3/100 人年）であった。事象別では、複数の被験者で発現した事象は認められなかった。

（3）Pool C：長期投与（Day 1～データカットオフ）

死亡に至った有害事象は KHK4827 群全体で 16 名に発現し、発現率は 0.3/100 人年であった。KHK4827 の投与群別の発現被験者数（発現率）は、Overall Variable Dosing 群で 10 名（0.3/100 人年）及び Overall 210 mg Q2W 群で 6 名（0.4/100 人年）であった。

事象別では、「自殺既遂」が Overall 210 mg Q2W 群で 2 名（0.1/100 人年）に発現した。その他、複数の被験者で発現した事象は認められなかった。

2.5.5.4.3　その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3）

「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重篤な副作用」と定義した。

1）国内安全性評価試験

（1）併合 1

併合 1 では、その他の重篤な有害事象は全体で 177 名中 22 名（12.4%）に発現した。疾患別では、PsO 群で 147 名中 16 名（10.9%）、GPP 群で 12 名中 3 名（25.0%）、PsE 群で 18 名中 3 名（16.7%）に発現した。事象別では、全体で「蜂巣炎」が最も多く 3 名（1.7%）に発現し、次いで、「乾癬」が 2 名（1.1%）に発現した。これらはいずれも PsO 群の被験者に発現した。

その他の重篤な副作用は、全体で 177 名中 6 名（3.4%）に発現した。疾患別では PsO 群のみでの発現であった。事象別では、「蜂巣炎」が最も多く 2 名（1.1%）に発現し、次いで、「心筋梗塞」、「穿孔性虫垂炎」、「感染」、「乾癬」が各 1 名（0.6%）に発現した。

（2）併合 2

併合 2 では、その他の重篤な有害事象は KHK4827 群全体で 145 名中 10 名（6.9%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 72 名中 5 名（6.9%）、140 mg Q2W 群で 73 名中 5 名（6.8%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 群全体で「蜂巣炎」が最も多く 2 名（1.4%）に発現し、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群でそれぞれ 1 名（1.4%）に発現した。その他、いずれの群も複数名に発現した事象は認められなかった。

その他の重篤な副作用は、KHK4827 群全体で 145 名中 5 名（3.4%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群では 72 名中 3 名（4.2%）及び 140 mg Q2W 群では 73 名中 2 名（2.7%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。

事象別では、KHK4827 群全体で「蜂巣炎」が最も多く 2 名（1.4%）に発現し、次いで、「穿孔性虫垂炎」、「感染」、「乾癬」が各 1 名（0.7%）に発現した。

2）海外安全性評価試験（局面型皮疹を有する乾癬患者対象試験）

（1）Pool A：導入期（Day 1~Week 12）

Pool A における重篤な有害事象は、KHK4827 群全体では 3066 名中 49 名（1.6%）に発現し、そのうち 210 mg Q2W 群では 1496 名中 20 名（1.3%）、140 mg Q2W 群では 1491 名中 29 名（1.9%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。また、プラセボ群では 879 名中 15 名（1.7%）、ウステキヌマブ群では 613 名中 6 名（1.0%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。事

象別では、KHK4827 群全体で「蜂巣炎」が最も多く 4 名（0.1%）に発現した。次いで、「虫垂炎」が 3 名（0.1%）、「急性膵炎」及び「胃腸炎」が各 2 名（0.1%）に発現した。

重篤な有害事象は、KHK4827 群全体では 62 件発現し、曝露期間で調整した発現率は 9.0/100 人年であった。投与群別では、210 mg Q2W 群で 27 件、8.0/100 人年、140 mg Q2W 群で 35 件、10.5/100 人年であり、プラセボ群で 17 件、8.7/100 人年、ウステキヌマブ群で 6 件、4.3/100 人年であった。事象別では、KHK4827 群全体で「蜂巣炎」が 3 件（0.4/100 人年）と最も多く、次いで、「急性膵炎」、「虫垂炎」、「胃腸炎」、「急性呼吸不全」、「自殺企図」、「腎結石症」が各 2 件（0.3/100 人年）と多く発現した。

（2）Pool B：Day 1～Week 52

Pool B における重篤な有害事象は、KHK4827 群全体で 285 件発現し、曝露期間で調整した発現率は 8.3/100 人年であり、ウステキヌマブ群では 42 件発現し、発現率は 8.5/100 人年であり、発現率に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「心筋梗塞」が 9 件と最も多く発現し、発現率は 0.3/100 人年であった。次いで、「蜂巣炎」が 8 件発現して発現率は 0.2/100 人年、「胆石症」が 7 件発現して発現率は 0.2/100 人年、「不安定狭心症」及び「腎結石症」が各 5 件発現して発現率は 0.1/100 人年であった。

SOC 別では、KHK4827 群全体で「感染症および寄生虫症」に属する事象が 45 件と最も多く発現し、発現率は 1.3/100 人年であった。次いで、「心臓障害」に属する事象が 38 件発現して発現率は 1.1/100 人年、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 36 件発現して発現率は 1.0/100 人年、「胃腸障害」に属する事象が 26 件発現して発現率は 0.8/100 人年であった。ウステキヌマブ群では「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 6 件と最も多く発現し、発現率は 1.2/100 人年であった。次いで、「感染症および寄生虫症」及び「精神障害」に属する事象が各 5 件発現して発現率は 1.0/100 人年、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する事象が各 4 件発現して発現率は 0.8/100 人年であった。

（3）Pool C：長期投与（初回投与からデータカットオフまで）

Pool C における重篤な有害事象は、KHK4827 群全体で 407 件発現し、曝露期間で調整した発現率は 7.5/100 人年であった。事象別では、KHK4827 群全体で「心筋梗塞」が 17 件と最も多く発現し、発現率は 0.3/100 人年であった。次いで、「蜂巣炎」が 11 件発現して発現率は 0.2/100 人年、「胆石症」が 8 件発現して発現率は 0.1/100 人年、「腎結石症」が 6 件発現して発現率は 0.1/100 人年、「狭心症」、「不安定狭心症」、「自殺念慮」、「自殺企図」が各 5 件発現して発現率は 0.1/100 人年であった。SOC 別では、KHK4827 群全体で「感染症および寄生虫症」に属する事象が 63 件と最も多く発現し、発現率は 1.2/100 人年であった。次いで、「心臓障害」に属する事象が 53 件発現して発現率は 1.0/100 人年、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が 50 件発現して発現率は 0.9/100 人年、「胃腸障害」に属する事象が 40 件発現して発現率は 0.7/100 人年であった。

2.5.5.4.4 その他の重要な有害事象（2.7.4.2.1.4）

1）国内安全性評価試験

国内安全性評価試験では、重篤な有害事象以外で、治験薬の投与中止（治験の中止を含む）、試験によっては休薬及び減量に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重要な副作用」と定義した。

（1）併合 1

併合 1 では、その他の重要な有害事象は全体で 177 名中 27 名（15.3%）に発現した。疾患別では、PsO 群で 147 名中 21 名（14.3%）、GPP 群で 12 名中 3 名（25.0%）、PsE 群で 18 名中 3 名（16.7%）に発現した。事象別では、全体で「上気道の炎症」が最も多く 4 名（2.3%）に発現した。次いで、「発熱」、「蜂巣炎」、「咽頭炎」、「血中ビリルビン増加」が各 2 名（1.1%）に発現した。これらはいずれも PsO 群で発現した事象であり、その他、いずれの群においても複数名に発現した事象は認められなかった。

その他の重要な副作用は、全体で 177 名中 16 名（9.0%）に発現した。疾患別では、PsO 群で 147 名中 12 名（8.2%）、GPP 群で 12 名中 2 名（16.7%）、PsE 群で 18 名中 2 名（11.1%）に発現した。事象別では、全体で「蜂巣炎」及び「上気道の炎症」が最も多く各 2 名（1.1%）に発現した。これらはいずれも PsO 群で発現した事象であった。

（2）併合 2

併合 2 では、その他の重要な有害事象は KHK4827 群全体で 145 名中 18 名（12.4%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 72 名中 12 名（16.7%）、140 mg Q2W 群で 73 名中 6 名（8.2%）に発現した。事象別では、KHK4827 群全体で「上気道の炎症」が最も多く 4 名（2.8%）に発現し、210 mg Q2W 群で 3 名（4.2%）及び 140 mg Q2W 群で 1 名（1.4%）に発現した。次いで、「発熱」、「咽頭炎」、「血中ビリルビン増加」が各 2 名（1.4%）に発現した。その他、複数名に発現した事象は認められなかった。

その他の重要な副作用は KHK4827 群全体で 145 名中 10 名（6.9%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 72 名中 6 名（8.3%）及び 140 mg Q2W 群で 73 名中 4 名（5.5%）に発現した。事象別では、KHK4827 群全体で「上気道の炎症」が最も多く 2 名（1.4%）に発現した、当該事象は 210 mg Q2W 群で発現した。

2）海外安全性評価試験（局面型皮疹を有する乾癬患者対象試験）

海外安全性評価試験では、治験薬投与中止に至った有害事象又は治験の中止に至った有害事象をその他の重要な有害事象と定義した。

（1）Pool A：導入期（Day 1～Week 12）

Pool A において治験薬投与中止に至った有害事象は、KHK4827 群全体では 3066 名中 34 名（1.1%）に発現し、そのうち 210 mg Q2W 群では 1496 名中 17 名（1.1%）、140 mg Q2W 群では 1491 名中 16 名（1.1%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。また、プラセボ群では 879 名中 8 名（0.9%）、ウステキヌマブ群では 613 名中 6 名（1.0%）に発現し、各群で発現割合に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「好中球減少症」が最も多く 4 名（0.1%）に発現した。次いで、「関節痛」が 3 名（0.1%）、「乾癬」及び「蕁麻疹」が各 2 名（0.1%）に発現した。

治験の中止に至った有害事象は、KHK4827 群全体では 3066 名中 28 名（0.9%）に発現し、そのうち 210 mg Q2W 群では 1496 名中 13 名（0.9%）、140 mg Q2W 群では 1491 名中 14 名（0.9%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。また、プラセボ群では 879 名中 5 名（0.6%）、ウステキヌマブ群では 613 名中 3 名（0.5%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「関節痛」及び「蕁麻疹」が最も多く各 2 名（0.1%）に発現した。

（2）Pool B：Day 1～Week 52

Pool B において治験薬投与中止に至った有害事象は、KHK4827 群全体で 128 件発現し、曝露期間で調整した発現率は 3.7/100 人年であり、ウステキヌマブ群では 17 件発現し、発現率は 3.4/100 人年であり、発現率に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「乾癬」が 10 件と最も多く発現し、発現率は 0.3/100 人年であった。次いで、「心筋梗塞」が 7 件発現して発現率は 0.2/100 人年、「関節痛」及び「乾癬性関節症」が各 5 件発現して発現率は 0.1/100 人年、「好中球減少症」が 4 件発現して発現率は 0.1/100 人年、「急性心筋梗塞」が 3 件発現して発現率は 0.1/100 人年であった。

SOC 別では、KHK4827 群全体で「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 20 件と最も多く発現し、発現率は 0.6/100 人年であった。次いで、「心臓障害」に属する事象が 17 件発現して発現率は 0.5/100 人年、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 13 件発現して発現率は 0.4/100 人年であった。ウステキヌマブ群では「臨床検査」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が各 4 件と最も多く発現し、発現率は 0.8/100 人年であった。次いで、「精神障害」に属する事象が 3 件発現して発現率は 0.6/100 人年であった。「皮膚および皮下組織障害」に属する事象はウステキヌマブ群では 1 件発現し、発現率は 0.2/100 人年であった。

治験中止に至った有害事象は、KHK4827 群全体で 78 件発現し、曝露期間で調整した発現率は 2.3/100 人年であり、ウステキヌマブ群では 7 件発現し、発現率は 1.4/100 人年であった。この違いは「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が KHK4827 群全体では 14 件（0.4/100 人年）に発現したのに対し、ウステキヌマブ群では 1 件（0.2/100 人年）に発現したことに起因するものであった。特に、「乾癬」による中止が KHK4827 群全体では 7 件（0.2/100 人年）発現したのに対し、ウステキヌマブ群では「乾癬」による中止が発現しなかったことの寄与が大きいものと考えられた。なお、ウステキヌマブ群では、Week 16 時点で効果が不十分な被験者には KHK4827 210 mg Q2W をレスキュー投与したため、「乾癬」で治験を中止した被験者がいなかったものと考えられた。

（3）Pool C：長期投与（初回投与からデータカットオフまで）

Pool C において治験薬投与中止に至った有害事象は、KHK4827 群全体で 172 件発現し、曝露期間で調整した発現率は 3.2/100 人年であった。事象別では、KHK4827 群全体で「乾癬」が 13 件と最も多く発現し、発現率は 0.2/100 人年であった。次いで、「心筋梗塞」が 10 件発現して発現率は 0.2/100 人年、「乾癬性関節症」が 9 件発現して発現率は 0.2/100 人年、「うつ病」が 7 件発現して発現率は 0.1/100 人年、「関節痛」が 5 件発現して発現率は 0.1/100 人年であった。

SOC 別では、KHK4827 群全体で「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 25 件と最も多く発現し、発現率は 0.5/100 人年であった。次いで、「心臓障害」に属する事象が 22 件発現して発現率は 0.4/100 人年、「精神障害」に属する事象が 18 件発現して発現率は 0.3/100 人年、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 17 件発現して発現率は 0.3/100 人年であった。

治験の中止に至った有害事象は、KHK4827 群全体で 104 件発現し、曝露期間で調整した発現率は 1.9/100 人年であった。事象別では、「乾癬」が最も多く 10 件発現し、発現率は 0.2/100 人年であった。次いで、「うつ病」、「関節痛」、「乾癬性関節症」が各 5 件発現し、発現率は 0.1/100 人年であった。SOC 別では、KHK4827 群全体で「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 18 件と最も多く発現し、発現率は 0.3/100 人年であった。

2.5.5.4.5 有害事象の部分集団解析

1）人口統計学的特性

（1）国内安全性評価試験

併合 2 を対象に、比較的よく見られる有害事象を、対象被験者の人口統計学的基準値の特性別として、性別（男性、女性）、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）、体重別（70 kg 以下、70 kg 超）に集計した。なお、各部分集団の事象別検討は、発現割合が 10%以上の有害事象とした。

性別の解析では、比較的よく見られる有害事象の KHK4827 群全体での発現割合に性差は認められなかった。事象別には女性で発現割合の高い事象が散見されたが、臨床上問題となる事象はなかった。また、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群でも、有害事象の発現割合に性差は認められなかった。このことから、KHK4827 の安全性に性差はないと考えられた。

年齢別の解析では、65 歳未満の被験者数と 65 歳以上の被験者数に大きな開きがあるため、発現割合の比較は困難と判断した。事象別には 65 歳以上又は 65 歳未満の被験者の一方で発現割合の高い事象が散見されたが、臨床上問題となる事象はなかった。また、65 歳以上の被験者のみで発現した事象は認められなかった。このことから、65 歳以上の高齢者で KHK4827 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

体重別の解析では、70 kg 以下の被験者と 70 kg 超の被験者の有害事象の発現割合に差は認められなかった。事象別では、「口腔カンジダ症」（70 kg 以下 11.3%、70 kg 超 0%）は 70 kg 以下の被験者のみで発現した。その他の事象では、体重別の発現割合に差は認められなかった。このことから、70 kg 以下の被験者では、70 kg 超の被験者と比較して「口腔カンジダ症」が発現するリスクがあると考えられたが、他の事象に関しては懸念が増すことはないと考えられた。

（2）海外安全性評価試験

Pool A、Pool B、Pool C において、人口統計学的基準値の特性別として、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（Caucasian、Black、Asian、Native American、Pacific Islander、Other）、体重（100 kg 以下、100 kg 超）別に有害事象、重篤な有害事象、主な注目すべき有害事象の発現状況を集計した。その結果、部分集団間で KHK4827 投与に伴う有害事象、重篤な有害事象、主な注目すべき有害事象の発現状況に違いは認められなかった。

2）前治療

（1）国内安全性評価試験

併合 2 を対象に、比較的よく見られる有害事象を前治療（全身療法又は光線療法、生物学的製剤、非生物学的製剤又は光線療法）の有無別に集計した。

比較的よく見られる有害事象の KHK4827 群全体での発現割合は、全身療法又は光線療法の有無別の発現割合に差は認められなかった。また、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群でも、全身

療法又は光線療法の有無別の発現割合に差は認められなかった。事象別では、「肝機能異常」（前治療有り 3.4%、前治療無し 10.3%）は全身療法又は光線療法無しの被験者で発現割合が高かった。その他の事象では、全身療法又は光線療法の有無別の発現割合に差は認められなかった。このことから、全身療法又は光線療法の有無で KHK4827 投与による安全性の懸念が変化することはないと考えられた。なお、非生物学的製剤又は光線療法の有無別の解析においても同様の結果であった。なお、生物学的製剤の有無別は、被験者数に大きな開きがあるため、発現割合の比較は困難と判断した。

（2）海外安全性評価試験

Pool A、Pool B、Pool C において、前治療（全身療法不応又は禁忌歴、全身療法又は光線療法歴、生物学的製剤使用歴、すべての局所療法剤使用歴、乾癬治療局所療法剤使用歴）の有無別に有害事象、重篤な有害事象、主な注目すべき有害事象の発現状況を集計した。

Pool A を対象とした全身療法不応又は禁忌歴の有無別の解析において、導入期（Day 1~Week 12）（Pool A）では、KHK4827 群全体、ウステキヌマブ群、プラセボ群の各投与群で全身療法不応又は禁忌歴の有無別の発現割合に差は認められなかった。また、重篤な有害事象及び主な注目すべき有害事象についても、各投与群で全身療法不応又は禁忌歴の有無別の発現割合に差は認められなかった。なお、Pool B 及び Pool C における曝露期間で調整した有害事象の発現率も同様に、全身療法不応又は禁忌歴の有無別で差は認められなかった。

Pool A を対象とした全身療法又は光線療法歴の有無別の解析において、導入期（Day 1~Week 12）（Pool A）では、KHK4827 群全体、ウステキヌマブ群、プラセボ群の各投与群で全身療法又は光線療法歴の有無別の発現割合に差は認められなかった。また、重篤な有害事象及び主な注目すべき有害事象についても、各投与群で全身療法又は光線療法歴の有無別の発現割合に差は認められなかった。

なお、Pool B 及び Pool C における曝露期間で調整した有害事象の発現率も同様に、全身療法又は光線療法歴の有無別で差は認められなかった。

2.5.5.4.6 注目すべき有害事象の解析

国内及び海外における KHK4827 の臨床試験中、好中球減少症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、カンジダ症を特定されたリスク、感染症リスクの上昇、注射部位反応、過敏症、免疫原性、自殺念慮及び行動を潜在的リスクとして定めていた。これらには、乾癬に使用される生物学的製剤に典型的なリスク、生物学的製剤投与と関連するリスク等が含まれる。また、これらの特定されたリスク及び潜在的リスク以外で、関連するリスク、乾癬に使用される生物学的製剤と関連するリスク、乾癬患者におけるリスクと考えられるうつ病（自殺／自傷を除く）、虚血性心疾患及び脳血管障害、悪性腫瘍を他の注目すべき有害事象とした。

臨床試験開始前及び実施中に定めた上記の各リスク及び他の注目すべき有害事象について、KHK4827 の作用機序、国内及び海外臨床試験での発現状況、一般的な発現割合及び他の乾癬治療薬における発現割合との比較等から、KHK4827 の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを定義した。

2.5.5.4.6.1 好中球減少症

IL-17 は自然免疫系細胞で発現し、IL-17 の阻害により好中球の産生及び遊走が抑制され，末梢血中の好中球数が減少する可能性がある。IL-17RA 遺伝子欠損マウスでは IL-17A が高値にもかかわらず好中球数が減少しており、これは主に非造血系細胞からの、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）産生抑制に起因すると考えられている（Smith et al, 2008）。また、各種接着因子遺伝子欠損マウスは IL-17A 及び G-CSF が高値で好中球増加症を呈するが、IL-17A 又は G-CSF の阻害により好中球数が減少することが報告されている（Forlow et al. 2001）。更に、IL-17 シグナル経路を標的とする他剤の臨床試験で好中球数減少が報告されていることから、好中球減少症を特定されたリスクとして評価した。

国内安全性評価試験の併合 1 では、好中球数減少関連の有害事象が、全体で 177 名中 4 名（2.3%）に発現した。事象別では、「好中球減少症」が 2 名（1.1%）、「好中球数減少」及び「白血球数減少」が各 1 名（0.6%）に発現した。重症度別では、Grade 3 の「好中球数減少」が 1 名に発現した以外は、Grade 2 以下であった。

併合 2 では、210 mg Q2W 群の 1 名（1.4%）に Grade 1 の「好中球減少症」が発現した。

海外安全性評価試験の導入期（Day 1~Week 12）（Pool A）には、好中球数減少関連の有害事象は KHK4827 全体で 3066 名中 26 名（0.8%）、ウステキヌマブ群で 613 名中 5 名（0.8%）、プラセボ群で 879 名中 4 名（0.5%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 1496 名中 15 名（1.0%）、140 mg Q2W 群で 1491 名中 11 名（0.7%）に発現した。いずれの投与群でも発現割合に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「好中球減少症」が最も多く 17 名（0.6%）に発現した。重症度別では、Grade 3 以上の「好中球減少症」が 7 名（0.2%）、「好中球数減少」が 2 名（0.1%）に発現した。

Day 1~Week 52（Pool B）では、好中球数減少関連の有害事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 2.3/100 人年、ウステキヌマブ群で 2.4/100 人年であり、差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「好中球減少症」の発現率が最も高く 0.9/100 人年であった。

長期投与（Day 1～データカットオフ）（Pool C）時には、好中球数減少関連の有害事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 1.8/100 人年であり、観察期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 1.9/100 人年であった。事象別では、KHK4827 群全体で「好中球減少症」

の発現率が最も高く 0.7/100 人年であった。Grade 別では、Grade 3 の「好中球減少症」（0.2/100 人年）、「好中球数減少」（0.1/100 人年）、「白血球数異常」（<0.1/100 人年）が発現したが、Grade 4 以上の事象は発現しなかった。

また、海外安全性評価試験の長期投与（Day 1～データカットオフ）（Pool C）時には、臨床検査値異常として、Grade 1（1.5×10^9/L～基準値下限）の好中球数減少が 4461 名中 359 名（8.0%）、Grade 2（$1.0\sim1.5 \times 10^9$/L）の好中球数減少が 102 名（2.3%）、Grade 3（$0.5\sim1.0 \times 10^9$/L）の好中球数減少が 19 名（0.4%）、Grade 4（$<0.5 \times 10^9$/L）の好中球数減少が 4 名（0.1%）に発現した。

以上、KHK4827 の作用機序から、好中球数を減少させる可能性がある。国内及び海外の臨床試験で好中球数減少関連の有害事象が発現した。海外安全性評価試験では、対照群と比較して発現割合に差は認められなかった。海外安全性評価試験では、臨床検査値異常として発現頻度は低いものの Grade 3 又は Grade 4 の好中球数減少が発現した。これらのことから、「好中球数減少」を KHK4827 の重要な特定されたリスクと定義した。

2.5.5.4.6.2 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪

クローン病患者の大腸粘膜で認められる IL-17A の発現上昇は、腸管の炎症誘導に伴う変化であると考えられてきた。しかし、近年の研究において、小腸粘膜に存在する IL-17A 産生 T 細胞は炎症を誘導する働きとは逆の役割を担っている可能性が示唆された。非臨床試験においても同様に相反する作用が報告されている。IL-17A 遺伝子欠損マウス、IL-17F 遺伝子欠損マウス及び IL-17RA 遺伝子欠損マウスでは薬剤誘発大腸炎の発症が抑制される（Ito et al, 2008; Yang et al, 2008; Zhang et al, 2006）ことから、IL-17 の作用の欠損が腸管の炎症誘導に対して保護的に働いたと考えられる。しかし、免疫不全マウスを用いた $CD45RB^{hi}$ T 細胞移入腸炎モデルに IL-17A 遺伝子欠損 $CD45RB^{hi}$ T 細胞を移入すると病態が悪化することも報告されている（O'Connor et al, 2009）ことから、IL-17A が保護作用を有していることが示唆されている。KHK4827 の非臨床毒性試験においてカニクイザルの腸に対する KHK4827 投与の影響は認められていない。一方、KHK4827 サロゲート抗体は、DSS 誘発大腸炎モデル、CB17 $Prkdc^{scid}$ マウス $CD4^+/CD62L^+$（$CD45RB^{hi}$）T 細胞移入大腸炎モデル及び mdr1a 遺伝子欠損マウス細菌感染モデルの腸炎の病態に対して、いずれも病態の増悪又は治療効果の欠如を示した（2.6.2.3.4、2.6.2.6）。このように、IL-17 シグナル経路の炎症性腸疾患における役割は非常に複雑であり、画一的ではないことが示唆されるが、活動性クローン病患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（20090072 試験及び 20100008 試験）では KHK4827 群で重篤な有害事象としてクローン病の増悪がプラセボ群に比べて高頻度に発現した。このことから、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪を特定されたリスクとして評価した。なお、クローン病患者は KHK4827 のクローン病患者を対象とした臨床試験以外、登録していない。

国内安全性評価試験では、クローン病関連事象として「上腹部痛」、「便秘」等は発現したが、「クローン病」は発現しなかった。また、炎症性腸疾患関連事象（クローン病（AMQ）、消化管の潰瘍（SMQ）又は虚血性大腸炎（SMQ））として、「上腹部痛」及び「便秘」が各 5 名（2.8%）、「腹痛」、「十二指腸潰瘍」、「粘膜の炎症」、「肛門出血」が各 1 名（0.6%）に発現した。

海外安全性評価試験では、データカットオフ日までに KHK4827 群全体で「小腸炎」が 6 件（0.1/100 人年）、「クローン病」が 1 件（<0.1/100 人年）発現した。「クローン病」は 37 歳の白人男性で、Day 197 に治験薬の最終投与がなされ、Day 209 に発現した重篤な事象であり、治

験が中止された。また、炎症性腸疾患関連事象として「潰瘍性大腸炎」が 2 件（0.1/100 人年）発現した。

以上、海外安全性評価試験で、クローン病の既往歴がない被験者に新たなクローン病が発症したが、1 名に偶発的に発現した事象であり、本剤投与により新規クローン病を誘発するリスクが高くなる可能性を示唆するものではないと考えられた。しかし、クローン病患者を対象とした臨床試験で、活動性クローン病患者でクローン病が悪化したことから、「活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪」を重要な特定されたリスクと定義した。

また、国内及び海外安全性評価試験で発現割合は低く、「潰瘍性大腸炎」及び「クローン病」を新規発症させる懸念は示されていないと考えるが、KHK4827 投与によりクローン病の増悪が認められたことを踏まえて、「炎症性腸疾患」を KHK4827 の重要な潜在的リスクと定義した。

2.5.5.4.6.3 感染症・カンジダ症

IL-17A は、好中球の動員作用、組織破壊を媒介する炎症性サイトカイン、ケモカイン、プロテアーゼの誘導作用を含め、多面的な活性を有する。また、IL-17 シグナル経路は感染に対する生体防御機構に重要であることが示唆されている（Robinson et al, 2013）。マウスを用いた検討において、IL-17A が好中球の恒常性に関与していることや、IL-17A のシグナル伝達阻害、IL-17 のリガンド又は受容体の遺伝子欠損により、病原菌の感作時の感染症罹患率及び死亡率が上昇することが報告されている（O'Connor et al, 2009）。更に、IL-17R 遺伝子欠損マウスでは、特定の病原菌に対して、感染発症率が上昇することが報告されている（Aujla et al, 2007; Huang et al, 2004; Miyamoto et al, 2003; Ye et al, 2001）。KHK4827 のカニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験では、一部の動物で常在酵母又は常在細菌の過剰増殖を伴う軽度の皮膚炎及び菌糸体を伴う舌炎が認められた。このように、KHK4827 投与により IL-17 のシグナル経路を遮断することによって感染症を引き起こす可能性があることから、感染症を潜在的リスクとして評価した。

また、IL-17 シグナル伝達に関連した遺伝子に異常がある場合にカンジダ症を発症しやすいことが知られており（Gaffen et al, 2011）、IL-17 がカンジダに対する粘膜防御の中心的な役割を担うことが示唆されている（Cypowyj et al, 2012）。また、慢性粘膜皮膚カンジダ症患者では、IL-17A のシグナル伝達が抑制されており（Kisand et al, 2010; Puel et al, 2010; Eyerich et al, 2008; Milner et al, 2008）、当該疾患の遺伝的病因として、IL-17RA 常染色体の劣性欠損及び IL-17F 常染色体の優性欠損が報告されている（Puel et al, 2010）。このように、KHK4827 投与により IL-17 のシグナル経路を遮断することによってカンジダ症を発症する可能性が考えられたため、カンジダ症を特定されたリスクとして評価した。

国内安全性評価試験の併合 1 では、感染症関連事象は全体で 127 名（71.8%）に発現した。事象別では、全体で「鼻咽頭炎」が最も多く 77 名（43.5%）に発現した。真菌感染症関連事象は全体で 29 名（16.4%）に発現した。事象別では、全体で「足部白癬」が最も多く 17 名（9.6%）に発現し、次いで、「口腔カンジダ症」が 8 名（4.5%）に発現した。

併合 2 では、感染症関連事象は KHK4827 群全体で 101 名（69.7%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 55 名（76.4%）、140 mg Q2W 群で 46 名（63.0%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。真菌感染症関連事象は KHK4827 群全体で 23 名（15.9%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 18 名（25.0%）、140 mg Q2W 群で 5 名（6.8%）に発現し、210 mg Q2W 群で発現割合が高かった。多く発現した事象のうち「足部白癬」、「口腔カンジダ症」、「歯周炎」は 140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で発現割合が高かった。

国内安全性評価試験では、感染症関連の重篤な有害事象として、事象別では「蜂巣炎」が 3 名（2.0%）、「穿孔性虫垂炎」及び「感染」が各 1 名（0.7%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 3 名（4.2%）、140 mg Q2W 群で 1 名（1.4%）に発現した。

海外安全性評価試験の導入期（Day 1~Week 12）（Pool A）には、感染症関連事象は KHK4827 全体で 780 名（25.4%）、ウステキヌマブ群で 156 名（25.4%）、プラセボ群で 206 名（23.4%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 1496 名中 412 名（27.5%）、140 mg Q2W 群で 1491 名中 340 名（22.8%）に発現した。いずれの投与群でも発現割合に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「鼻咽頭炎」が最も多く 209 名（6.8%）に発現した。投与量に依存して発現割合が顕著に上昇した事象は認められなかった。真菌感染症関連事象は KHK4827 群全体で 54 名（1.8%）、ウステキヌマブ群で 6 名（1.0%）、プラセボ群で 8 名（0.9%）に発現し、投与群別では、210 mg Q2W 群で 36 名（2.4%）、140 mg Q2W 群で 17 名（1.1%）に発現した。このように、210 mg Q2W 群で発現割合が高い傾向にあった。事象別では、KHK4827 群全体で「足部白癬」が最も多く 12 名（0.4%）に発現した。重症度別では、210 mg Q2W 群の 1 名に Grade 3 の「クリプトコッカス性髄膜炎」が発現した。

Day 1~Week 52（Pool B）では、感染症関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 114.6/100 人年、ウステキヌマブ群で 118.1/100 人年であり、差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く 23.2/100 人年であった。多く発現した事象の発現率に KHK4827 群全体とウステキヌマブ群で差は認められず、KHK4827 投与によって臨床的に意味のある感染症の増加は認められなかった。重症度別では、発現率の高い Grade 3 以上の事象として「蜂巣炎」が KHK4827 群全体で 0.4/100 人年、ウステキヌマブ群で 0.2/100 人年、「歯感染」が KHK4827 群全体で 0.2/100 人年、ウステキヌマブ群で 0.4/100 人年であった。また、Grade 4 の事象として、KHK4827 群で「せつ」、「虫垂炎」、「敗血症」、「感染性胆嚢炎」、「敗血症性ショック」が各 1 名に発現した。真菌感染症関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 7.5/100 人年、ウステキヌマブ群で 4.2/100 人年であり、差は認められなかった。KHK4827 群では Grade 3 以上の事象として、「口腔カンジダ症」、「口腔真菌感染」、「真菌性食道炎」、「クリプトコッカス性髄膜炎」が各 1 名に発現した。

長期投与（Day 1～データカットオフ）（Pool C）では、感染症関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 101.7/100 人年であった。事象別では、KHK4827 群全体で「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く 20.3/100 人年であった。真菌感染症関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 7.2/100 人年であった。

海外安全性評価試験では、データカットオフ日までに感染症関連の重篤な有害事象は KHK4827 群全体で 63 件（1.2/100 人年）発現した。事象別では、「蜂巣炎」が 11 件（0.2/100 人年）、「肺炎」、「尿路感染」、「虫垂炎」が各 4 件（0.1/100 人年）、「敗血症」、「憩室炎」、「胃腸炎」が各 3 件（0.1/100 人年）発現した。なお、Pool A 及び Pool B で感染症関連の重篤な有害事象の発現割合を KHK4827 群とプラセボ群、ウステキヌマブ群で比較したところ、いずれの投与群でも差は認められなかった。

以上、感染症全般では、海外安全性評価試験において、KHK4827 群とプラセボ群で発現割合に差は認められなかったものの、KHK4827 の作用機序から発現する可能性は否定できない。また、KHK4827 群で感染症関連の重篤な有害事象が発現している。これらのことから「重篤な感染症」を KHK4827 の重要な特定されたリスクと定義した。

2.5.5.4.6.4 自殺念慮及び行動（自殺／自傷行為）

KHK4827 が神経精神学的作用を示す可能性を、直接的に支持する非臨床成績はない。また、全身性炎症とうつ病の関係を指摘した臨床報告は複数存在するが、IL-17 シグナル伝達とうつ病や他の精神疾患との関連性は明らかになっていない。抗体製剤を末梢から全身投与する場合、投与された抗体の一部は血液脳関門を通過することが複数の非臨床試験で示されている（St-Amour et al, 2013; Watts and Dennis, 2013; Yu et al, 2011）。しかし、その通過は限定的であり、一般に、抗体を全身投与した後の中枢内濃度は極めて低いことが想定される。KHK4827 の中枢における濃度及び活性は極めて低いと考えられることから、SC 投与された KHK4827 が、中枢神経系において IL-17 シグナル伝達を阻害する効果を示すとは考えにくい（2.6.2.3.5.6）。

更に、自殺念慮及び行動と IL-17 シグナル伝達の関係を調べた臨床研究の報告はない。しかし、自殺念慮及び行動のリスク要因と考えられる抑うつ・不安症状と、末梢血中の IL-17A 濃度又は Th17 細胞数との関係を考察した研究が複数報告されている。これらの報告も、IL-17 シグナル伝達の阻害が、直接的に抑うつ・不安症状に影響する可能性を一貫して指摘するには至っていない。

- 大うつ病患者と健康成人で、循環血中 IL-17A 濃度に差は認められない（Kim et al, 2013）。
- うつ病患者では、循環血中 IL-17A 濃度が低下している（Rybka et al, 2012）。
- 大うつ病患者では、健康成人と比較して、末梢血中 Th17 細胞数の増加と末梢血中の IL-17A 濃度の上昇が認められる（Chen et al, 2011）。
- 関節リウマチ患者における血中 IL-17 濃度は、不安に関するスコアが高い患者でより高値を示す傾向にある（Liu et al, 2012）。

このように、自殺念慮及び行動に対する IL-17 シグナルの影響は不明であるが、KHK4827 の臨床試験において自殺念慮及び行動が認められたこと、発現した場合のリスクが重大であることから、潜在的リスクとして自殺念慮及び行動を評価した。

国内安全性評価試験では、自殺念慮及び行動関連事象として 1 名に「自殺企図」が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

海外安全性評価試験では、Week 52 までの観察期間で、自殺念慮及び行動関連事象はウステキヌマブ群で 2 名（「自殺企図」及び「自殺念慮」が各 1 名）に発現し、発現率は 0.40/100 人年であり、KHK4827 群全体では 7 名（自殺行動関連 4 名及び自殺念慮関連 3 名）に発現し、発現率は 0.20/100 人年と、ウステキヌマブ群と比較して発現率は低かった。

また、データカットオフ日までに、自殺念慮及び行動関連事象は 16 名に発現し、観察期間で調整した発現率は 0.29/100 人年（95%CI：0.16~0.47/100 人年）であった。自殺既遂関連事象は 3 名に発現し、観察期間で調整した発現率は 0.05/100 人年（95%CI：0.01~0.16/100 人年）、自殺企図関連事象は 4 名に発現し、観察期間で調整した発現率は 0.07/100 人年（95%CI：0.02~0.18/100 人年）、自殺念慮関連事象は 10 名に発現し、観察期間で調整した発現率は 0.18/100 人年（95%CI：0.09~0.33/100 人年）であった。

これら自殺念慮及び行動関連事象の発現状況を精査した結果、以下の特徴が認められた。

- 各事象は、治験薬投与開始後 23~800 日の範囲で発現したことから、事象発現と曝露期間に一定の傾向は認められなかった。
- 各事象は、最終の治験薬投与後 7~58 日の範囲で発現したことから、事象発現と最終投与からの期間に一定の傾向は認められなかった。

乾癬治療薬として既承認又は現在開発中の薬剤における自殺念慮及び行動関連事象の発現率は 0.109/100 人年（95%CI：0.023~0.320/100 人年）、自殺既遂関連事象の発現率は 0.028/100 人年（95%CI：0.012~0.055/100 人年）、自殺企図関連事象の発現率は 0.040/100 人年（95%CI：0.011~0.101/100 人年）であった（5.3.5.3-6）。KHK4827 群では他の乾癬治療薬と比較して、自殺念慮及び行動関連事象、自殺既遂関連事象、自殺企図関連事象の発現率は高かったが、総観察人年の違い等による影響が考えられた。

国内安全性評価試験では、精神障害関連事象は、PsO 群のみで 9 名（6.1%）に発現した。事象別では「不眠症」が 8 名（5.4%）に発現した。他の 1 名に「自殺企図」及び「気分変調性障害」が発現した。

海外安全性評価試験の導入期（Day 1~Week 12）（Pool A）では精神障害関連事象は KHK4827 群全体で 61 名（2.0%）、ウステキヌマブ群で 12 名（2.0%）、プラセボ群で 16 名（1.8%）に発現した。また、140 mg Q2W 群及び 210 mg Q2W 群ではそれぞれ 30 名（2.0%）及び 31 名（2.1%）に発現し、いずれの投与群間も発現割合に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「不眠症」が最も多く 17 名（0.6%）に発現した。事象別でも、KHK4827 群とウステキヌマブ群で発現状況に差は認められなかった。

Day 1~Week 52（Pool B）では、精神障害関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体及びウステキヌマブ群でそれぞれ 7.5/100 人年及び 8.9/100 人年であり、投与群間で差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「うつ病」の発現率が最も高く 1.7/100 人年（58 件）であった。多く発現した事象の発現率に KHK4827 群全体とウステキヌマブ群で顕著な差は認められなかった。

長期投与（Day 1～データカットオフ）（Pool C）では、精神障害関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 6.8/100 人年であった。事象別では、KHK4827 群全体で「不眠症」の発現率が最も高く 1.5/100 人年（83 件）であった。

国内外臨床試験で認められた自殺念慮及び行動と、関連する精神疾患事象について、以下のとおり総括する。

- KHK4827 が中枢作用を及ぼす可能性は低く、また、IL-17 シグナル伝達の阻害が神経精神学的障害に結び付く科学的妥当性は見出されていない。
- 海外安全性評価試験において、KHK4827 群全体の自殺念慮及び行動の発現率はウステキヌマブ群より低かった（Pool B）。
- 海外安全性評価試験において、KHK4827 群で認められた自殺既遂の発現率（0.05/100 人年、95%CI：0.01~0.16/100 人年）は、他の乾癬治療薬の臨床試験で認められた発現率（0.028/100 人年、95%CI：0.012~0.055/100 人年）より高かったが、総観察人年の違い等による影響も考えられた（Pool C）。
- 海外安全性評価試験において、自殺念慮及び行動関連事象発現時期と KHK4827 の曝露期間及び最終投与からの期間に一定の傾向は認められていない。
- 海外安全性評価試験では、精神障害関連事象の発現率は KHK4827 群とプラセボ及びウステキヌマブ群で差は認められていない（Pool A 及び B）。

以上のことから、KHK4827 が自殺念慮及び行動の発現に直接影響した可能性はないと考えられるが、発現時の重大性に鑑み、「自殺／自傷行為に関連する事象」を KHK4827 の重要な潜在的リスクと定義した。

2.5.5.4.6.5 過敏症

KHK4827 の臨床試験において過敏症のリスクは特定されていないが、すべてのモノクローナル抗体で過敏症発現の可能性は否定できないため、過敏症を潜在的リスクとして評価した。

国内安全性評価試験の併合 1 では、過敏症関連事象は全体で 70 名（39.5%）に発現した。事象別では、全体で「接触性皮膚炎」が最も多く 20 名（11.3%）に発現した。重症度別では、Grade 3 の「接触性皮膚炎」が 1 名に発現し、治験薬との因果関係は否定された。なお、当該事象は重篤な有害事象とされた。

併合 2 では、過敏症関連事象は KHK4827 群全体で 55 名（37.9%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 72 名中 33 名（45.8%）、140 mg Q2W 群で 73 名中 22 名（30.1%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「接触性皮膚炎」が最も多く 15 名（10.3%）に発現した。発現した事象のうち、「季節性アレルギー」は 140 mg Q2W 群と比較して 210 mg Q2W 群で発現割合が高かった。

海外安全性評価試験では、導入期（Day 1~Week 12）（Pool A）には、過敏症関連事象は KHK4827 群全体で 66 名（2.2%）、ウステキヌマブ群で 8 名（1.3%）、プラセボ群で 27 名（3.1%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 1496 名中 26 名（1.7%）、140 mg Q2W 群で 1491 名中 39 名（2.6%）に発現し、いずれの投与群でも発現割合に差は認められなかった。事象別では、いずれの投与群でも「そう痒症」が最も多く発現した。

Day 1~Week 52（Pool B）では、過敏症関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 6.4/100 人年、ウステキヌマブ群で 2.2/100 人年であり、KHK4827 群全体で発現率が高かった。事象別では、KHK4827 群全体で「そう痒症」の発現率が最も高く 2.1/100 人年であり、ウステキヌマブ群でも「そう痒症」の発現率が最も高く 1.4/100 人年であった。

長期投与（Day 1～データカットオフ）（Pool C）では、過敏症関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 5.2/100 人年であった。事象別では、KHK4827 群全体で「そう痒症」の発現率が最も高く 1.5/100 人年であった。

また、海外安全性評価試験では、過敏症関連の重篤な有害事象として、「血管浮腫」が 2 名、「発疹」、「皮膚炎」、「接触性皮膚炎」、「紅斑」、「蕁麻疹」、「急性呼吸不全」、「アナフィラキシー反応」、「中毒性皮疹」が各 1 名に発現した。

以上、KHK4827 を含めたすべてのモノクローナル抗体でショック、アナフィラキシーを含む過敏症の発現の可能性があること、国内及び海外安全性評価試験において重篤な過敏症関連事象が発現したことから、「重篤な過敏症」を重要な特定されたリスクと定義した。

2.5.5.4.6.6 虚血性脳血管障害及び虚血性心疾患・MACE（心筋梗塞、卒中、心血管死）

IL-17 シグナル経路は心筋梗塞後の修復過程において炎症誘導により増悪因子として働くことが示唆されており、KHK4827 はその作用機序に基づき心筋リモデリングに対して保護的に働くと考えられる。また、IL-17 シグナル経路はアテローム性動脈硬化症及び急性冠症候群においてアテローム生成促進作用を有することが示唆されており、KHK4827 はその作用機序に基づきアテローム生成に対して保護的に働くと考えられる。しかし、乾癬患者では、他の疾患患者と

比較して心血管系の疾患を合併している可能性が高く、糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙、肥満等の典型的な心血管系のリスク因子の合併率も上昇している（Neimann et al, 2006）。局面型皮疹を有する乾癬患者対象の臨床試験に登録された被験者の多くが心血管系疾患の既往を有しており、虚血性心疾患及び脳血管障害発現のリスク因子である高血圧、肥満、喫煙、高脂血症、2 型糖尿病を合併していたことから、他の注目すべき有害事象として、虚血性心疾患及び脳血管障害を評価した。

国内安全性評価試験の併合 1 では、虚血性脳血管障害関連事象として「頚動脈硬化症」が 1 名（0.7%）に発現した。虚血性心疾患関連事象は 6 名（4.1%）に発現した。事象別では、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が 2 名（1.4%）に発現した以外は、すべて 1 名（0.7%）に発現した。重症度別では、Grade 4 の「心筋梗塞」及び Grade 3 の「心筋虚血」が各 1 名に発現し、Grade 4 の「心筋梗塞」のみ副作用とされた。

併合 2 では、虚血性脳血管障害関連事象として、140 mg Q2W 群の 1 名（1.4%）に「頚動脈硬化症」が発現した。虚血性心疾患関連事象として KHK4827 群全体で 4 名（2.8%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 72 名中 3 名（4.2%）及び 140 mg Q2W 群で 73 名中 1 名（1.4%）に発現した。

海外安全性評価試験の導入期（Day 1~Week 12）（Pool A）には、虚血性脳血管障害関連事象は KHK4827 群全体で 2 名（0.1%）、ウステキヌマブ群で 1 名（0.2%）に発現し、虚血性心疾患関連事象は KHK4827 群全体で 4 名（0.1%）、ウステキヌマブ群で 1 名（0.2%）、プラセボ群で 879 名中 1 名（0.1%）に発現した。いずれの投与群でも発現割合は低く、差も認められなかった。事象別では、「狭心症」が 2 名（0.1%）に発現した以外は、すべて 1 名に発現した。重篤な有害事象として、「脳梗塞」が 210 mg Q2W 群の 1 名（0.1%）、「脳血管発作」、「狭心症」、「不安定狭心症」、「心筋梗塞」が 140 mg Q2W 群の各 1 名（0.1%）、「急性冠動脈症候群」がウステキヌマブ群の 1 名（0.2%）に発現した。

Day 1~Week 52（Pool B）では、虚血性脳血管障害関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体及びウステキヌマブ群でいずれも 0.2/100 人年、虚血性心疾患関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 1.2/100 人年、ウステキヌマブ群で 1.0/100 人年であった。いずれも、KHK4827 群とウステキヌマブ群で発現率に差は認められなかった。事象別では、虚血性脳血管障害関連事象として、KHK4827 群全体で「脳血管発作」の発現率が最も高く 0.1/100 人年（3 件）であった。虚血性心疾患関連事象として、KHK4827 群全体で「狭心症」の発現率が最も高く 0.3/100 人年（10 件）であった。また、重篤な有害事象として、「心筋梗塞」、「不安定狭心症」、「急性冠動脈症候群」の発現率が高かった。

長期投与（Day 1～データカットオフ）（Pool C）では、KHK4827 群全体で虚血性脳血管障害関連事象及び虚血性心疾患関連事象の曝露期間で調整した発現率は、0.2/100 人年及び 1.0/100 人年であった。事象別では、虚血性脳血管障害関連事象として、KHK4827 群全体で「脳血管発作」及び「虚血性脳卒中」の発現率が最も高く各 0.1/100 人年であった。虚血性心疾患関連事象として、KHK4827 群全体で「心筋梗塞」の発現率が最も高く 0.3/100 人年（17 件）であった。

また、海外安全性評価試験のうち 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験では、MACE（心筋梗塞、卒中、心血管死）の可能性が疑われる有害事象について、CEC が盲検下で MACE であるかを確認した。

導入期（Day 1~Week 12）（Pool A）には、MACE は 140 mg Q2W 群のみで 1452 名中 3 名（0.2%）に発現した。事象別では、「心筋梗塞」が 2 名（0.1%）、「卒中」が 1 名（0.1%）に発現した。

Day 1~Week 52（Pool B）では、MACE は KHK4827 群全体で 20 件、ウステキヌマブ群で 2 件発現し、曝露期間で調整した発現率はそれぞれ 0.6/100 人年及び 0.4/100 人年であり、発現率に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「心筋梗塞」が 14 件と最も多く発現し、次いで「卒中」が 4 件発現し、「心血管死」も 2 件発現した。各事象の曝露期間で調整した発現率は、それぞれ 0.4/100 人年、0.1/100 人年、0.1/100 人年であった。なお、52 週間の治験薬投与期間終了後に MACE が 4 件発現した。内訳は、「心血管死」が 1 件（治験薬最終投与後 87 日に発現）、「心筋梗塞」が 2 件（治験薬最終投与後 18 日及び 19 日に発現）、「卒中」が 1 件（治験薬最終投与後 24 日に発現）であった。

長期投与（Day 1～データカットオフ）（Pool C）では、KHK4827 群全体で MACE は 27 件発現し、曝露期間で調整した発現率は 0.6/100 人年であった。なお、MACE が発現したすべての被験者では心血管系のリスク因子を有していた。

以上、KHK4827 の作用機序から虚血性脳血管障害及び虚血性心疾患・MACE が発現する可能性は示唆されず、国内及び海外安全性評価試験で発現は認められるものの、発現割合に投与量依存性は認められなかった。また、乾癬患者では、他の疾患患者と比較して心血管系の疾患を合併している可能性が高く、糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙、肥満等の伝統的な心血管系のリスク因子の合併率も上昇していることから、これらの有害事象を KHK4827 の重要な特定されたリスク及び潜在的リスクと定義しないこととした。

2.5.5.4.6.7 悪性腫瘍

乾癬患者では肝臓、食道、口腔、咽頭等への悪性腫瘍の発現が多いことが報告されている（Boffetta et al, 2001）。カニクイザルを用いた KHK4827 の 6 ヵ月間反復投与毒性試験において、90 mg/kg までの用量でがん原性を示唆する増殖性変化や前がん病変は認められなかった。また、特定の条件下で腫瘍形成に対して IL-17 シグナル経路が抑制的に作用することが報告されているものの、多くの報告では IL-17 シグナル経路が腫瘍形成に対して促進的に作用することが示されている。このように、IL-17 シグナル伝達の阻害により悪性腫瘍が発現する可能性は低いと考えられるが、発現した場合のリスクが重大であることから、他の注目すべき有害事象として、悪性腫瘍を評価した。

国内安全性評価試験の併合 1 では、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）」に属する事象は全体で 16 名（9.0%）に発現した。事象別では、全体で「皮膚乳頭腫」が最も多く 12 名（6.8%）に発現し、次いで、「脂漏性角化症」が 2 名（1.1%）に発現した。

海外安全性評価試験では、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）」に属する事象を Amgen Inc.担当者が盲検下でレビューし、確定した悪性腫瘍を「adjudicated malignancies」に分類した。「malignancies」は更に SEER データベースの悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、膀胱以外の上皮内癌、良性新生物、再発性腫瘍を除く）に分類した。

海外安全性評価試験の導入期（Day 1~Week 12）（Pool A）には、悪性腫瘍関連事象は KHK4827 群全体で 26 名（0.8%）、ウステキヌマブ群で 2 名（0.3%）、プラセボ群で 4 名（0.5%）と、いずれも発現割合が低く、差は認められなかった。投与群別では、210 mg Q2W 群で 9 名（0.6%）、140 mg Q2W 群で 17 名（1.1%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「メラノサイト性母斑」が最も多く 5 名（0.2%）に発現した。adjudicated malignancy 関連の事象は KHK4827 群全体で 6 名（0.2%）、ウステキヌマブ群で 1 名（0.2%）に

発現し、いずれも発現割合が低く、差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「膀胱癌」、「膵癌」、「陰茎扁平上皮癌」が各 1 名、ウステキヌマブ群で「前立腺癌」が 1 名に発現した。重症度別では Grade 4 の「膵癌」が 140 mg Q2W 群の 1 名に発現した。

Day 1~Week 52（Pool B）では、悪性腫瘍関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 3.9/100 人年、ウステキヌマブ群で 4.6/100 人年であり、発現率に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「皮膚乳頭腫」の発現率が最も高く 0.7/100 人年であった。adjudicated malignancy 関連事象の発現率は KHK4827 群全体で 0.9/100 人年、ウステキヌマブ群で 2.6/100 人年と、ウステキヌマブ群で高かった。このうち、SEER データベースに基づいた事象の発現率は KHK4827 群全体で 0.3/100 人年、ウステキヌマブ群で 0.4/100 人年であり、非黒色腫皮膚癌関連事象の発現率は KHK4827 群全体で 0.6/100 人年、ウステキヌマブ群で 2.2/100 人年であった。事象別では、「基底細胞癌」が KHK4827 群全体で 0.4/100 人年、ウステキヌマブ群で 1.6/100 人年と、いずれもウステキヌマブ群で高かった。

長期投与（Day 1～データカットオフ）（Pool C）では、悪性腫瘍関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 3.5/100 人年であった。事象別では、KHK4827 群全体で「皮膚乳頭腫」の発現率が最も高く 0.7/100 人年であった。adjudicated malignancy 関連事象の発現率は KHK4827 群全体で 0.8/100 人年であり、このうち SEER データベースに基づいた事象の発現率は 0.3/100 人年、非黒色腫皮膚癌関連事象の発現率は 0.5/100 人年であった。事象別では、「基底細胞癌」、「扁平上皮癌」、「前立腺癌」が多く発現した。

海外安全性評価対象試験の被験者における性別及び年齢分布を調整して悪性腫瘍の SIR を算出し、KHK4827 群でのすべての SEER (adjudicated) malignancies の発現率を一般集団における発現率と比較した。KHK4827 群における、全世界、ヨーロッパ、米国での SEER-adjudicated events の発現割合に基づいた SIR はそれぞれ 0.91（95%CI：0.58~1.37）、0.96（95%CI：0.39~1.98）、0.90（95%CI：0.45~1.61）であった。SIR はいずれも 1 未満であり、KHK4827 群における発癌リスクは一般集団と比較して増大しないことが示唆された。

海外安全性評価試験における悪性腫瘍関連事象の発現率を最近承認された他の乾癬治療薬と比較した。最近承認された他の乾癬治療薬における悪性腫瘍関連事象の発現率（n=36465.5 人年）は 1.429/100 人年（95%CI：1.309~1.557）であった（5.3.5.3-6）。海外安全性評価試験における KHK4827 Day 1～データカットオフ時点での Malignancies (adjudicated)の観察期間で調整した発現率は 0.9/100 人年（95%CI：0.68~1.20）であり、他の乾癬治療薬より発現率は低かった。

以上、KHK4827 の作用機序から悪性腫瘍を発現する可能性が考えにくいこと、国内及び海外安全性評価試験で発現は認められるものの、発現割合は極めて低く、投与量依存性も認められなかった。これらのことから、KHK4827 が悪性腫瘍の発現に影響した可能性は考えにくいが、KHK4827 が免疫系へ作用すること、類薬でも発現が認められていること及び発現時の重大性に鑑み、「悪性腫瘍」を KHK4827 の重要な潜在的リスクと定義した。

2.5.5.4.6.8 注射部位反応

一般的に、ヒトモノクローナル抗体等の外来タンパク質の注射投与は、免疫反応の原因となる可能性があることから、注射部位反応を潜在的リスクとして評価した。

国内安全性評価試験の併合 1 では、注射部位反応関連事象は全体で 9 名（5.1%）に発現した。事象別では、全体で「注射部位内出血」及び「注射部位疼痛」が最も多く各 2 名（1.1%）に発現した。なお、発現した事象の重症度はいずれも Grade 1 であった。

併合 2 では、注射部位反応関連事象は KHK4827 群全体で 6 名（4.1%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で中 2 名（2.8%）、140 mg Q2W 群で 4 名（5.5%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。

自己投与を希望する被験者に対しては、4827-003 試験では Week 12 以降、4827-005 試験では治験薬投与開始日の Day 1 より自己投与することを許容した。4827-003 試験では 145 名中 37 名、4827-005 試験では 155 名中 60 名でそれぞれ治験薬を複数回自己投与した。自己投与後にのみ複数名の被験者に発現した有害事象が散見されたが、いずれの被験者においても、自己投与後に注射部位反応関連事象は発現しなかった。

海外安全性評価試験の導入期（Day 1~Week 12）（Pool A）には、注射部位反応関連事象は KHK4827 全体で 56 名（1.8%）、ウステキヌマブ群で 12 名（2.0%）、プラセボ群で 11 名（1.3%）に発現した。投与群別では、210 mg Q2W 群で 23 名（1.5%）、140 mg Q2W 群で 25 名（1.7%）に発現し、いずれの投与群でも発現割合に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体で「注射部位疼痛」が最も多く 20 名（0.7%）に発現した。

Day 1~Week 52（Pool B）では、注射部位反応関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 6.8/100 人年、ウステキヌマブ群で 5.5/100 人年であり、発現率に差は認められなかった。事象別では、KHK4827 群全体及びウステキヌマブ群で「注射部位疼痛」の発現率が最も高くそれぞれ 1.6/100 人年及び 1.4/100 人年であった。

長期投与（Day 1～データカットオフ）（Pool C）では、注射部位反応関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 5.2/100 人年であった。事象別では、KHK4827 群全体で「注射部位疼痛」の発現率が最も高く 1.2/100 人年であった。

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に実施した 20120102 試験では Week 24 以降に治験薬を自己投与し、20120103 試験及び 20120104 試験では Week 28~52 まで治験薬を自己投与した後、Week 64 に自己投与を再開した。初回自己投与開始後 24 週間における注射部位反応関連事象の発現割合は 1.5%であり、自己投与開始前 24 週間の発現割合である 0.9%と差は認められなかった。事象別では、3 名以上に発現した事象は認められなかった。

以上、KHK4827 を含むヒトモノクローナル抗体等の外来タンパク質の注射投与によって注射部位反応が発現することは否定できず、国内及び海外安全性評価試験において注射部位反応関連事象が発現した。しかし、Week 12 までの比較において KHK4827 群とプラセボ群及びウステキヌマブ群で発現割合に差がないこと、Week 52 までの比較においても KHK4827 群とウステキヌマブ群で発現率に差が認められないことから、注射部位反応を KHK4827 の重要な特定されたリスク及び潜在的リスクと定義しないこととした。また、自己投与によって、安全性の懸念が増大する可能性も認められなかった。

2.5.5.4.6.9 注目すべき有害事象のまとめ

以上の注目すべき有害事象の発現状況より、KHK4827 の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを以下のように定義した。

重要な特定されたリスク

- 好中球数減少
- 重篤な感染症
- 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪
- 重篤な過敏症

重要な潜在的リスク

- 悪性腫瘍
- 炎症性腸疾患
- 自殺／自傷行為に関連する事象

また、KHK4827 は生物学的製剤であり、外来タンパク質を注射投与するため、投与タンパク質に対する免疫反応の原因となる可能性があり、抗体産生に伴い、曝露低下や治療効果の減弱の可能性がある。

国内安全性評価試験では、KHK4827 が投与された 177 名のうち、投与後に 3 名（1.7%）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。海外安全性評価試験では、長期投与（Day 1～データカットオフ）（Pool C）で KHK4827 が投与された 4461 名のうち、122 名（2.7%）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった。いずれの被験者においても抗 KHK4827 中和抗体は陰性であり、抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象の発現は認められなかった。

関節リウマチ患者を対象とした 20090402 試験では、KHK4827 が投与された 211 名のうち、5 名（2.4%）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であり、そのうち 2 名（0.9%）で抗 KHK4827 中和抗体が陽性だったが、抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象の発現は認められなかった。

以上、国内及び海外の臨床試験で抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象の発現は認められなかったものの、抗 KHK4827 抗体産生が認められたことから、「免疫原性」も KHK4827 の重要な潜在的リスクと定義した。

2.5.5.4.7 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性

1）国内安全性評価試験

併合 1 及び併合 2 で比較的よく見られる有害事象を対象に初回発現時期別に集計した。

併合 1 では、乾癬患者全体で 177 名中 168 名（94.9%）に有害事象が発現した。このうち、Day 1~Week 12 に初めて有害事象が発現したのが 109 名、Week 12 超~Week 24 が 32 名、Week 24 超~Week 36 が 11 名、Week 36 超~Week 52 が 8 名、Week 52 超が 8 名であった。このように、多くの被験者では Day 1~Week 12 に有害事象が初めて発現した。事象別では、多くの事象が Day 1~Week 12 に初めて発現しており、Week 36 以降に初めて発現した事象は「変形性関節症」及び「高脂血症」であった。

併合 2 では、KHK4827 群全体で 145 名中 134 名（92.4%）に有害事象が発現した。このうち、Day 1~Week 12 に初めて有害事象が発現したのが 86 名、Week 12 超~Week 24 が 27 名、Week 24 超~Week 36 が 10 名、Week 36 超~Week 52 が 7 名、Week 52 超が 4 名であった。このように、多くの被験者では Day 1~Week 12 に有害事象が初めて発現した。事象別では、多くの事象が Day 1~Week 12 に初めて発現しており、Week 36 超以降に初めて複数の被験者に発現した事象として、KHK4827 群全体では「高脂血症」及び「口唇炎」が認められた。

以上、比較的よく見られる有害事象の多くは Day 1~Week 12 までに発現しており、Week 36 以降に初めて発現する事象も散見されたが、投与期間の延長により安全性の懸念が増すことはなかった。

国内安全性評価試験 4 試験（4827-002 試験、4827-003 試験、4827-004 試験、4827-005 試験）において、すべての投与群の被験者を対象に抗 KHK4827 結合抗体測定を実施した。抗 KHK4827 中和抗体の測定は、抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった場合に実施した。

KHK4827 が投与された 177 名のうち、KHK4827 投与後に抗 KHK4827 結合抗体が陽性になった被験者は計 3 名であった。いずれの被験者においても抗 KHK4827 中和抗体は陰性であり、抗 KHK4827 結合抗体発現と関連が示唆される有害事象の発現は認められなかった。

2）海外安全性評価試験

Pool C で比較的よく見られる有害事象（発現率が 5/100 人年以上の事象）の投与開始後 1 年、2 年、3 年における曝露期間で調整した有害事象発現率はそれぞれ 395.6/100 人年、245.6/100 人年、179.2/100 人年であり、それ以降の発現率は 126.5/100 人年であった。このように、有害事象の発現率は投与開始後 1 年で最も高かった。事象別でも、同様の傾向が認められた。ただし、3 年以降は対象被験者数が少なかったため、結果の解釈は限定的である。

また、注目すべき有害事象の Kaplan-Meier 法で算出した 1 年ごとの累積発現率は、いずれの事象も発現率が低かったことから、臨床的に意味のある解釈は得られなかった。

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 II 相臨床試験（20090062 試験、20090403 試験）及び第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）のすべての投与群の被験者を対象に、治験薬投与前、Week 4、Week 12、Week 24、Week 48、Week 52（Week 52 は 20120103

試験のみ）の血清サンプルを用いて抗 KHK4827 結合抗体を測定した。抗 KHK4827 結合抗体が陽性の場合、抗 KHK4827 中和抗体を測定した。

治験薬を投与された乾癬患者 4461 名中 122 名（2.7%）が抗 KHK4827 結合抗体陽性であった。そのうち、KHK4827 を投与後に抗 KHK4827 結合抗体が陽性であった被験者は 107 名（2.5%）、一時点のみに陽性反応を示した被験者は 58 名（1.4%）であった。

抗 KHK4827 結合抗体陽性の発現割合は各用量群で同様であり、KHK4827 又はウステキヌマブを投与されたすべての被験者で抗 KHK4827 中和抗体は陰性であった。

なお、その他の疾患である関節リウマチ患者を対象とした 20090061 試験及び 20090061 試験の継続投与試験である 20090402 試験において、KHK4827 群の 189 名中 5 名で抗 KHK4827 結合抗体が陽性となり、そのうち 2 名で抗 KHK4827 中和抗体が陽性となった。これらはいずれも 20090402 試験移行後に陽性となったが、本治験期間中にいずれも陰性となった。

抗 KHK4827 結合抗体又は抗 KHK4827 中和抗体が陽性となった被験者に、抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象は発現しなかった。

皮疹クリアランスと被験者の安全性について、Pool A 及び Pool B における PASI 反応及び sPGA スコア別の有害事象発現状況を検討した。

Pool A には、KHK4827 群全体では PASI 75 反応未達成、PASI 75 反応達成 PASI 100 反応未達成、PASI 100 反応達成（以下同様）において、有害事象はそれぞれ 590 名中 352 名（59.7%）、1245 名中 743 名（59.7%）、972 名中 505 名（52.0%）に発現し、発現割合に差は認められなかった。重篤な有害事象はそれぞれ 15 名（2.5%）、11 名（0.9%）、9 名（0.9%）に発現し、PASI 75 反応未達成で発現割合が高い傾向にあった。特定されたリスク、潜在的リスク、他の注目すべき有害事象に関して、KHK4827 群全体では重篤な感染症関連事象及びうつ病関連事象の発現割合が PASI 75 反応未達成で高い傾向にあった。その他のカテゴリーでは、PASI 反応間で発現割合に差は認められなかった。なお、自殺念慮及び行動関連事象は PASI 100 反応達成の 1 名（0.1%）で認められた。sPGA スコアに関しても PASI 反応と同様の傾向を示した。

Pool B には、KHK4827 群全体では PASI 75 反応未達成、PASI 75 反応達成 PASI 100 反応未達成、PASI 100 反応達成において、曝露期間で調整した有害事象の発現率はそれぞれ 409.4/100 人年、435.8/100 人年、334.4/100 人年であり、PASI 100 反応達成被験者で発現率が低かった。重症度が Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象については、PASI 75 反応未達成被験者で発現率が高かった。特定されたリスク、潜在的リスク、他の注目すべき有害事象に関して、うつ病関連の有害事象の発現率は PASI 75 反応未達成被験者で発現率が高かったが、その他のカテゴリーでは、PASI 反応間で発現率に差は認められなかった。なお、自殺念慮及び行動関連事象の発現率は PASI 75 反応未達成で 0.4/100 人年、PASI 75 反応達成 PASI 100 反応未達成で 0.2/100 人年であった。sPGA スコアに関しても同様であった。

以上より、皮膚症状の改善に伴って安全性の懸念が増すことはなかった。

2.5.5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法

国内及び海外における KHK4827 の臨床試験中、好中球減少症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、カンジダ症を特定されたリスクとした。そこで、好中球数が 2000/μL 未満の患者、クローン病の既往歴を有する患者（海外のクローン病患者を対象とした第 II 相臨床試験を除く）、重大な感染症に罹患した患者等は臨床試験に組み入れなかった。

国内及び海外における KHK4827 の臨床試験中、感染症リスクの上昇、注射部位反応、過敏症、免疫原性、自殺念慮及び行動を潜在的リスクとした。そこで、活動性感染症に罹患した患者、重大な感染症に罹患した患者を臨床試験に組み入れなかった。なお、Amgen Inc.が KHK4827 の潜在的リスクとして自殺念慮及び行動を追加したことにより、治験実施計画書の除外基準を変更した 4827-005 試験では、C-SSRS 評価で自殺念慮の深刻度が 4 若しくは 5 又はいずれかの自殺行動が認められ、自殺の危険性が高いと判断された患者、治験責任医師等により試験の実施及び評価に影響を及ぼすと判断された精神疾患を有する患者、又は既往を有する患者、PHQ-8 スコアが 15 点以上の重度のうつ状態である患者等は組み入れなかった。

コントロール不良と判断した全身疾患（腎不全、心不全、高血圧、肝疾患、糖尿病、貧血等）の合併症を有する患者、過去にウステキヌマブ又は抗 IL-23 生物学的製剤を投与された患者のうち、有効性が認められず投与が中止された患者、過去に抗 IL-17 生物学的製剤を投与された患者は組み入れなかった。また、KHK4827 は結核を活動化させるおそれがあるため、結核の既往歴がある患者は組み入れず、安全性確保に配慮し、妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性を有する患者も組み入れなかった。

このような患者を組み入れなかった各試験では、KHK4827 の安全性が確認された。国内安全性評価試験の併合 1 で多く認められた副作用は、いずれもウステキヌマブ、抗 IL-23、抗 IL-17 生物学的製剤投与でよく見られる事象で、「鼻咽頭炎」、「毛包炎」、「上気道の炎症」等であった。重篤な副作用は、併合 1 全体で 177 名中 6 名（3.4%）に発現し、複数名に認められた副作用は「蜂巣炎」の 2 名（1.1%）であった。

2.5.5.6 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

2.5.5.6.1 過量投与（2.7.4.5.5）

健康成人及び乾癬患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（4827-001 試験、5.3.3.2-1）では、KHK4827 を健康成人には 420 mg SC まで又は 210 mg IV、乾癬患者には 350 mg SC までそれぞれ単回投与し、安全性及び忍容性が確認された。

健康成人及び中等症～重症の尋常性乾癬患者を対象とした海外第 I 相臨床試験（20060279 試験、5.3.3.2-2）では、KHK4827 を健康成人には 420 mg SC 又は 700 mg IV まで、乾癬患者には 350 mg SC まで又は 700 mg IV をそれぞれ単回投与し、安全性及び忍容性が確認された。

また、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした試験では、1 回 280 mg までの反復 SC 投与の経験があり、安全性及び忍容性が確認された。更に、クローン病患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（20090072 試験、参考 5.3.5.4-5）では、1 回 700 mg 6 ヵ月までの反復 IV 投与の経験がある。

2.5.5.6.2 薬物乱用（2.7.4.5.6）

KHK4827 の臨床試験では、依存性等の薬物乱用を検査項目とする試験は実施していない。また、薬物乱用に関連する有害事象も発現していない。

2.5.5.6.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4.5.7）

国内安全性評価試験では、離脱症状及び反跳現象を検討項目とする試験は実施していない。

海外安全性評価試験である第 III 相臨床試験（20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験）では、Week 12 にプラセボ、低用量又は低頻度の KHK4827 群に再割り付けされた被験者で、

Week 12~24 の間に PASI スコアがベースラインの 125%以上に上昇することをリバウンドと定義した。

これらの試験において Week 13~24 にリバウンドが認められた被験者は 23 名（1.5%）であった。リバウンドの発現割合が最も高かった群は、140 mg Q2W 群から 140 mg Q8W 群に再割り付けされた群であり、7 名（4.2%）の被験者にリバウンドが認められた（5.3.5.3-3 Table 14 8.4.1）。

20120102 試験では、導入期に KHK4827 群に割付けられた被験者のうち 143 名が休薬／再投与期にプラセボ群に割り付けられ、44.8%に有害事象が発現した。事象別では「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 19.4%に発現し、次いで、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 8.4%に発現した。うつ病、自殺関連事象等の「精神障害」に属する事象は発現しなかった。このように、これらの被験者においても離脱症候群の徴候は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 KHK4827 投与のベネフィット

KHK4827 はヒト IL-17RA と選択的に結合するヒト型抗 IL-17RA モノクローナル抗体であり、IL-17A、IL-17F、IL-17A/F ヘテロ二量体、IL-17C の IL-17RA を介した機能を阻害することにより、乾癬に伴う炎症及び臨床症状を抑制する新規作用機序を有している。

2.5.6.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者の皮膚症状が改善し、QOL が改善する

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外第 III 相二重盲検比較試験である 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における PASI 75 反応割合及び PASI 100 反応割合は、KHK4827 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群のいずれにおいても、プラセボ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。また、Week 12 における sPGA success（sPGA 0 又は 1）及び sPGA 0 の割合も、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群のいずれにおいても、プラセボ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群との比較では、いずれの評価項目に関しても 210 mg Q2W 群で高い改善効果を示し、特に PASI 100 反応割合でその差が顕著であった。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験のいずれにおいても、爪症状を有する被験者を対象に NAPSI 評価を実施した。いずれの試験においても、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高い NAPSI スコアの改善が認められた（p<0.001）。また、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第 II 相二重盲検比較試験である 4827-002 試験では、ベースライン時に爪症状を有する被験者を対象に Week 12 における NAPSI スコア、頭皮症状を有する被験者を対象に Week 12 における PSSI スコアを評価した。いずれのスコアに関しても、KHK4827 群ではプラセボ群と比較して顕著な改善が認められた。

20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験のいずれにおいても、Week 12 における PSI responder の割合は、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高値を示し（p<0.001）、プラセボ群と比較して臨床的に意味のある患者アウトカム及び乾癬症状の改善が認められた。また、20120103 試験及び 20120104 試験の Week 52 における PSI responder の割合は 210 mg Q2W 群で最も高値を示した。更に、いずれの試験においても、Week 12 における DLQI responder の割合及び DLQI の合計スコアが 0 又は 1 点の被験者の割合は、いずれも 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。

20120102 試験では、被験者の抑うつ及び不安について、HADS を用いて評価した。Week 12 における HADS の抑うつ及び不安に関するスコアは、210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群のいずれにおいても、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた（p<0.001）。これらの HADS スコアの有意な改善は Week 2 から認められ、Week 12 以降も KHK4827 の投与を継続した被験者では Week 52 まで維持していた。

以上、KHK4827 210 mg Q2W 又は 140 mg Q2W は、局面型皮疹を有する乾癬患者における皮膚症状（爪症状及び頭皮症状を含む）を改善することによって、患者 QOL の改善が期待される。

2.5.6.1.2 既存治療と比較して高い有効性が早期に発現する

20120103 試験及び 20120104 試験の Week 12 における PASI 100 反応割合は、いずれの試験においても、KHK4827 210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。140 mg Q2W 群の Week 12 における PASI 100 反応割合は、ウステキヌマブ群との

比較において、20120103 試験では差は認められなかった（p=0.078）が、20120104 試験では 140 mg Q2W 群で有意に高値を示した（p=0.007）。なお、いずれの試験においても、Week 12 における PASI 75 反応割合及び PASI 90 反応割合は、210 mg Q2W 群ではウステキヌマブ群と比較して高値を示したが、140 mg Q2W 群とウステキヌマブ群で差は認められなかった。

迅速な効果発現は、乾癬治療薬の重要な利点である。20120103 試験及び 20120104 試験において、210 mg Q2W 群では 140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群と比較して迅速な PASI スコアの改善が認められた。Week 2 における PASI 75 反応割合は 210 mg Q2W 群及び 140 mg Q2W 群では 20%前後、ウステキヌマブ群では 5%前後であり、PASI 75 反応達成時期の中央値は、210 mg Q2W 群では 4.14 週間、140 mg Q2W 群では 6 週間前後、ウステキヌマブ群では 8.14 週間であった。

以上、KHK4827 210 mg Q2W は乾癬患者に対する既存治療薬であるウステキヌマブと比較して、高い皮膚症状改善効果を迅速に発揮する。

2.5.6.1.3 患者 QOL への貢献が高い皮膚症状の完全消失を多くの患者で達成する

20120103 試験及び 20120104 試験の Week 12 における sPGA 0 の割合は、前述した PASI 100 反応割合と同様、KHK4827 210 mg Q2W 群でウステキヌマブ群と比較して有意に高値を示した（p<0.001）。

局面型皮疹を有する乾癬患者において皮膚症状の完全消失（PASI 100 反応又は sPGA 0）した被験者では、完全には消失しなかった被験者と比較して有意な QOL 改善が認められ、QOL の指標である DLQI の合計スコアが 0（QOL に全く影響を及ぼさない状態）及び 0 又は 1 の被験者の割合が有意に高値であった。また、皮膚症状が完全消失した被験者では、完全には消失しなかった被験者と比較して、PSI responder 及び PSI 合計スコア 0（乾癬症状が全く深刻ではない状態）の割合が有意に高値であった。なお、PASI 90 反応達成 PASI 100 反応未達成被験者のように高い有効性が認められたものの局面型皮疹が完全には消失しなかった被験者では、BSA の平均値が 3.88、PSI の合計スコアの平均値が 3.5 であり 27.6%の被験者で疼痛が発現、DLQI の合計スコアの平均値が 2.2 であった。

以上、皮膚症状の完全消失（PASI 100 反応又は sPGA 0）した被験者と完全には消失しなかった被験者間には QOL スコア改善において臨床的に意味のある差が認められており、局面型皮疹を有する乾癬患者では皮膚症状の完全消失が治療目標として重要である。上述したように、KHK4827 210 mg Q2W 投与により既存治療のウステキヌマブと比較して、高い皮膚症状の完全消失を多くの患者で達成するため、患者 QOL 向上へ貢献する。

2.5.6.1.4 既存治療に不応又は禁忌の患者に対して効果を発揮する

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験の Week 12 における有効性の評価項目について、それぞれ全身療法又は光線療法の治療歴の有無、生物学的製剤使用歴の有無、生物学的製剤不応歴の有無別に部分集団解析を行った。その結果、いずれの部分集団解析においても、KHK4827 群はプラセボ群又はウステキヌマブ群に対して各集団で同様の有効性を示した。このことから、KHK4827 は既存治療に不応の患者に対して効果を発揮することが期待される。

2.5.6.1.5 関節症性乾癬患者の関節症状が改善する

関節症性乾癬患者を対象とした 20101227 試験の Week 12 における評価で、KHK4827 群ではプラセボ群と比較して顕著に高い ACR 20/50/70 達成割合を示した。また、ACR 構成項目（圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による疾患活動性の全般評価、医師による疾患活動性の全般評価、被験者による関節痛の総合評価、HAQ-DI のベースラインからの変化率）、CDAI スコア、DAS28 スコアでは、いずれの評価でも投与期間中の効果の持続が確認された。また、国内試験でも対象被験者数は少数ながら、4827-002 試験で関節症状改善効果を認め、4827-003 試験で改善効果の継続を認めた。

以上、KHK4827 は関節症性乾癬患者の関節症状改善効果を発揮する。なお、Modified total sharp score（mTSS）を用いた間接破壊防止効果に関しては検討中である。

2.5.6.1.6 最重症である膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の症状が寛解する

膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした 4827-004 試験において、KHK4827 投与によって早期に症状改善効果が得られ、その効果は Week 52 まで維持されることが確認された。また、KHK4827 140 mg Q2W で効果が得られなかった場合には 210 mg Q2W に増量することで、ほとんどの被験者で症状改善効果が得られることが確認された。本治験には、全身症状が比較的安定した被験者が多く組み入れられたが、膿疱性乾癬患者では、少数名ではあるが治験期間中に全身症状が悪化した被験者に対して、治験薬増量による速やかな改善が認められた。これらのことから、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症においても、210 mg Q2W が 140 mg Q2W よりも有効な用法・用量であると考えられた。また、乾癬性紅皮症患者では、1 年間の長期投与において、原疾患に伴う明らかな全身症状の悪化は認められず、全身状態を含めた乾癬性紅皮症のコントロールが可能であった。更に、治験期間中の QOL の改善が認められた。

国内で膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に使用可能な生物学的製剤はインフリキシマブのみであり、インフリキシマブに対する一次無効及び二次無効は臨床上重要な問題となっている。KHK4827 は、インフリキシマブとは異なる作用機序を持つため、異なる有効性及び安全性プロファイルを示すと考えられる。4827-004 試験ではインフリキシマブ同様、早期の症状改善効果及び高い有効性が確認された。また、インフリキシマブは、マウス／ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、長期投与で抗薬物抗体の産生に伴う効果減弱がしばしば認められる一方、完全ヒト型抗体である KHK4827 は長期投与によっても効果の減弱は認められなかった。なお、KHK4827 は過去の生物学的製剤治療有無にかかわらず、高い有効性が認められた。

以上、KHK4827 は膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者における皮膚症状、全身症状を改善する。また、インフリキシマブ同様、早期かつ高い症状改善効果を有する。更にインフリキシマブで効果不十分又は効果減弱した患者においても治療選択肢の 1 つとなりえる。

2.5.6.1.7 長期投与によっても効果の減弱は認められない

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした 20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験のいずれにおいても、KHK4827 210 mg Q2W を 52 週間継続投与した際に、sPGA success（sPGA 0 又は 1）の割合に低下は認められなかった。また、4827-003 試験でも同様に KHK4827 の長期投与による効果の減弱は認められなかった。同様に、関節症性乾癬患者の関節症状に対する効果を検討した 20101227 試験及び 4827-003 試験においても、長期投与による効果の減弱は認められなかった。更に、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした 4827-004 試験においても、長期投与による効果の減弱は認められなかった。

以上、KHK4827 は局面型皮疹を有する乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に長期投与した場合でも効果は減弱せず、高い有効性が維持される。

2.5.6.2 KHK4827 投与に伴うリスク

局面型皮疹を有する乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験では、KHK4827 は国内で 177 名、海外で 4461 名に投与し、安全性を評価した。これらの被験者のうち、国内 161 名及び海外 3072 名では、KHK4827 は 52 週以上投与された。また、海外では約 150 名の関節症性乾癬患者に KHK4827 を投与し、安全性を評価した。

国内及び海外における KHK4827 の臨床試験中、好中球減少症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、カンジダ症を特定されたリスク、感染症リスクの上昇、注射部位反応、過敏症、免疫原性、自殺念慮及び行動を潜在的リスクとして定めていた。これらには、乾癬に使用される生物学的製剤に典型的なリスク、生物学的製剤投与と関連するリスク等が含まれる。また、これらの特定されたリスク及び潜在的リスク以外で、これらリスクに関連するリスク、乾癬に使用される生物学的製剤と関連するリスク、乾癬患者における潜在的リスクと考えられるうつ病（自殺／自傷を除く）、虚血性心疾患及び脳血管障害、悪性腫瘍を他の注目すべき有害事象とした。

上記の特定されたリスク、潜在的リスク、他の注目すべき有害事象、抗 KHK4827 抗体産生状況について、安全性データを総合的に評価した結果、以下を KHK4827 における重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクと定義した。

- 重要な特定されたリスク
  - 好中球数減少
  - 重篤な感染症
  - 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪
  - 重篤な過敏症
- 重要な潜在的リスク
  - 悪性腫瘍
  - 免疫原性
  - 炎症性腸疾患
  - 自殺／自傷行為に関連する事象

好中球数減少

IL-17 の阻害により好中球の産生及び遊走が抑制され、末梢血中の好中球数が減少する可能性が考えられ、IL-17RA 遺伝子欠損マウスで好中球数の減少が報告されていること、IL-17 シグナル経路を標的とする他剤の臨床試験で好中球数減少が報告されていることから、臨床試験中に好中球減少症を特定されたリスクとした。

国内安全性評価試験では好中球数減少関連の有害事象の発現割合は 2.3%であった。

海外安全性評価試験では、Week 52 における好中球数減少関連の有害事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 2.3/100 人年、ウステキヌマブ群で 2.4/100 人年と差は認められなかった。また、海外安全性評価試験では臨床検査値異常としての好中球数減少も散見され、Grade 3 の異常（0.5~1.0×10^9/L）が 0.4%、Grade 4 の異常（<0.5×10^9/L）が 0.1%に認められた。ただし、これらの有害事象及び臨床検査値異常は、いずれも一過性及び可逆的なものであり、重篤な感染症を伴うものはなかった。

以上、KHK4827 の作用機序から、好中球数を減少させる可能性がある。臨床試験で好中球数減少関連の有害事象が発現したが、対照群と比較して発現割合に差は認められなかった。臨床検査値異常として、発現頻度は低いものの Grade 3 又は Grade 4 の好中球数減少が発現した。これらのことから、「好中球数減少」を KHK4827 の重要な特定されたリスクと定義した。なお、好中球数減少に関して、添付文書等で注意喚起することによってリスク軽減を図ることとした。

重篤な感染症

IL-17 シグナル伝達に関連した遺伝子に異常がある場合にカンジダ症を発症しやすいことが知られており、IL-17 がカンジダに対する粘膜防御の中心的な役割を担うことが示唆されていること等から、KHK4827 投与により IL-17 のシグナル経路を遮断することによってカンジダ症を発症する可能性が考えられたため、臨床試験中にカンジダ症を特定されたリスクとした。

IL-17A は、好中球動員や組織破壊に関与する炎症性サイトカイン、ケモカイン及びプロテアーゼの誘導作用等の多様な活性を有しており、IL-17 シグナル経路は感染に対する生体防御機構に重要であることが示唆されている。また、KHK4827 のカニクイザルを用いた 6 ヵ月間反復投与毒性試験では、一部の動物で常在酵母又は常在細菌の過剰増殖に伴う軽度の皮膚炎及び菌糸体を伴う舌炎が認められた。このように、KHK4827 投与により IL-17 のシグナル経路を遮断することによって感染症を引き起こす可能性があることから、臨床試験中に感染リスクの上昇を潜在的リスクとした。

国内安全性評価試験では、感染症関連事象の発現割合は 71.8%であり、事象別では「鼻咽頭炎」、「毛包炎」、「足部白癬」、「咽頭炎」、「歯周炎」、「蜂巣炎」が多く発現した。210 mg Q2W 群と 140 mg Q2W 群の比較では「足部白癬」、「口腔カンジダ症」、「歯周炎」の発現割合が 210 mg Q2W 群で高かった。また、真菌感染症関連の有害事象の発現割合は 16.4%であり、事象別では、「足部白癬」及び「口腔カンジダ症」が多く発現した。感染症関連の有害事象のうち重篤な事象として「蜂巣炎」が 2.0%、「穿孔性虫垂炎」及び「感染」が各 0.7%に発現した。

海外安全性評価試験では、Week 52 における感染症関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 114.6/100 人年、ウステキヌマブ群で 118.1/100 人年と差は認められなかった。また、真菌感染症関連の有害事象の発現率は同様に、KHK4827 群全体で 7.5/100 人年、ウステキヌマブ群で 4.2/100 人年と、KHK4827 群で高かった。更に、重篤な感染症関連の有害事象のデータカットオフ日までの曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 1.2/100 人年であり、事象別では「蜂巣炎」、「肺炎」、「尿路感染」、「虫垂炎」、「敗血症」、「憩室炎」、「胃腸炎」が多く発現した。

以上、感染症全般では、海外安全性評価試験において、KHK4827 群とプラセボ群で発現割合に差は認められなかったものの、KHK4827 の作用機序から発現する可能性は否定できない。また、KHK4827 群で感染症関連の重篤な有害事象が発現している。これらのことから「重篤な感染症」を KHK4827 の重要な特定されたリスクと定義した。添付文書では、重篤な感染症を有する患者への投与を「禁忌」とし、感染症に関して、添付文書等で注意喚起することによってリスク軽減を図ることとした。

活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、炎症性腸疾患

IL-17 シグナル経路の炎症性腸疾患における役割は非常に複雑であり、画一的ではないことが示唆されるが、活動性クローン患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（20090072 試験及び 20100008 試験）では KHK4827 群で重篤な有害事象としてクローン病の増悪がプラセボ群に比

べて高頻度に発現した。このことから、臨床試験中に活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪を特定されたリスクとした。

海外安全性評価試験で発現した「クローン病」は 37 歳の白人男性に Day 209 に発現した重篤な有害事象であり、治験が中止された。

また、クローン病関連事象以外の炎症性腸疾患関連事象として、国内安全性評価試験で「十二指腸潰瘍」が発現し、海外安全性評価試験で「潰瘍性大腸炎」が発現した。

以上、海外安全性評価試験で、クローン病の既往歴がない被験者に新たなクローン病が発症したが、1 名に偶発的に発現した事象であり、本剤投与により新規クローン病を誘発するリスクが高くなる可能性を示唆するものではないと考えられた。しかし、クローン病患者を対象とした臨床試験で、活動性クローン病患者でクローン病が悪化したことから、「活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪」を重要な特定されたリスクと定義した。また、国内及び海外安全性評価試験で発現割合は低く、「潰瘍性大腸炎」及び「クローン病」を新規発症させる懸念は示されていないと考えるが、KHK4827 投与によりクローン病の増悪が認められたことを踏まえて、「炎症性腸疾患」を KHK4827 の重要な潜在的リスクと定義した。これらのことから活動期のクローン病の患者に KHK4827 を投与する場合は、慎重に投与を行う必要があると考えられたため、添付文書では、活動期のクローン病の患者への投与を「慎重投与」とし、更に、添付文書等で注意喚起することによってリスク軽減を図ることとした。

重篤な過敏症

国内安全性評価試験では、過敏症関連事象は全体で 39.5%に発現し、重篤な有害事象として「接触性皮膚炎」が 1 名に発現した。

海外安全性評価試験では、Week 12 までの比較では KHK4827 群、ウステキヌマブ群、プラセボ群で発現割合に差は認められなかった。Week 52 における曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 6.4/100 人年、ウステキヌマブ群で 2.2/100 人年であり、KHK4827 群全体で発現率が高かった。事象別では、KHK4827 群全体で「そう痒症」の発現率が最も高く 2.1/100 人年であり、ウステキヌマブ群でも「そう痒症」の発現率が最も高く 1.4/100 人年であった。また、過敏症関連の重篤な有害事象として、「血管浮腫」が 2 名、「発疹」、「皮膚炎」、「接触性皮膚炎」、「紅斑」、「蕁麻疹」、「急性呼吸不全」、「アナフィラキシー反応」、「中毒性皮疹」が各 1 名に発現した。

以上、KHK4827 を含めたすべてのモノクローナル抗体でショック、アナフィラキシーを含む過敏症の発現の可能性があること、国内及び海外安全性評価試験において重篤な過敏症関連事象が発現したことから、「重篤な過敏症」を重要な特定されたリスクと定義した。添付文書では、KHK4827 の成分に対し過敏症の既往歴のある患者への投与を「禁忌」とした。また、重篤な過敏症の発現について添付文書等で注意喚起することによってリスク軽減を図ることとした。

悪性腫瘍

IL-17 シグナル伝達の阻害により悪性腫瘍を発現する可能性は低いと考えられるが、発現した場合のリスクが重大であることから、他の注目すべき有害事象として、悪性腫瘍を評価した。

国内安全性評価試験では、悪性腫瘍関連事象の発現割合は 9.0%であり、事象別では「皮膚乳頭腫」、「脂漏性角化症」が多く発現した。

海外安全性評価試験では、Week 52 における悪性腫瘍関連事象の曝露期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 3.9/100 人年、ウステキヌマブ群で 4.6/100 人年であり、発現率に差は認め

られなかった。また、海外安全性評価試験におけるデータカットオフ時点までの Malignancies (adjudicated)の観察期間で調整した発現率は 0.9/100 人年（95%CI：0.68~1.20）、最近承認された他の乾癬治療薬における悪性腫瘍関連事象の発現率（n=36465.5 人年）は 1.429/100 人年（95%CI：1.309~1.557）であり、KHK4827 は他の乾癬治療薬より発現率は低かった。

以上、KHK4827 の作用機序から悪性腫瘍を発現する可能性が考えにくいが、KHK4827 が免疫系へ作用すること、類薬でも発現が認められていること及び発現時の重大性に鑑み、「悪性腫瘍」を KHK4827 の重要な潜在的リスクと定義した。また、悪性腫瘍の発現について添付文書等で注意喚起することによってリスク軽減を図ることとした。

免疫原性

国内安全性評価試験では 1.7%（177 名中 3 名）、海外安全性評価試験では 2.7%（4461 名中 122 名）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性であったが、いずれの被験者においても抗 KHK4827 中和抗体は陰性であり、抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象の発現は認められなかった。また、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験では 2.4%（211 名中 5 名）で抗 KHK4827 結合抗体が陽性で、0.9%（211 名中 2 名）で抗 KHK4827 中和抗体が陽性だったが、抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象の発現は認められなかった。

以上、国内及び海外の臨床試験で抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象の発現は認められなかったものの、抗 KHK4827 抗体産生が認められたことから、「免疫原性」を KHK4827 の重要な潜在的リスクと定義した。また、抗 KHK4827 抗体産生について添付文書等で注意喚起することによってリスク軽減を図ることとした。

自殺／自傷行為

IL-17 シグナルと自殺念慮及び行動の関連性について説明しうる作用機序は特定されていない。しかし、KHK4827 の臨床試験において自殺念慮及び行動が認められたこと、発現した際の重大性を考慮して、臨床試験中に潜在的リスクとした。

国内安全性評価試験では 1 名に因果関係が否定された自殺企図が発現した。海外安全性評価試験では自殺念慮及び行動関連の事象が 16 名（観察期間で調整した発現率：0.29/100 人年）に発現し、そのうち自殺既遂関連の事象が 3 名（観察期間で調整した発現率：0.05/100 人年）、自殺行動関連の事象が 7 名（観察期間で調整した発現率：0.13/100 人年）、自殺念慮関連の事象が 10 名（観察期間で調整した発現率：0.18/100 人年）に発現した。乾癬治療薬として既承認又は現在開発中の薬剤における自殺既遂の発現率は 0.028/100 人年であり、KHK4827 群で発現率は高かったが、総観察人年の違い等の影響も考えられた。Week 52 における自殺念慮及び行動関連事象の観察期間で調整した発現率は KHK4827 群全体で 0.20/100 人年、ウステキヌマブ群で 0.40/100 人年であり、ウステキヌマブ群で高かった。また、自殺念慮及び行動関連の事象の発現状況を精査したところ、これらの事象の発現時期と KHK4827 の曝露期間及び最終投与からの期間に一定の傾向は認められなかった。更に、KHK4827 投与群における精神疾患関連有害事象の発現率は、プラセボ群及びウステキヌマブ群と比較して差が認められなかった。

以上、KHK4827 が自殺念慮及び行動の発現に直接影響した可能性はないと考えられるが、発現時の重大性に鑑み、「自殺／自傷行為に関連する事象」を KHK4827 の重要な潜在的リスクと定義し、添付文書等で注意喚起することによってリスク軽減を図ることとした。

2.5.6.3 ベネフィット／リスク評価

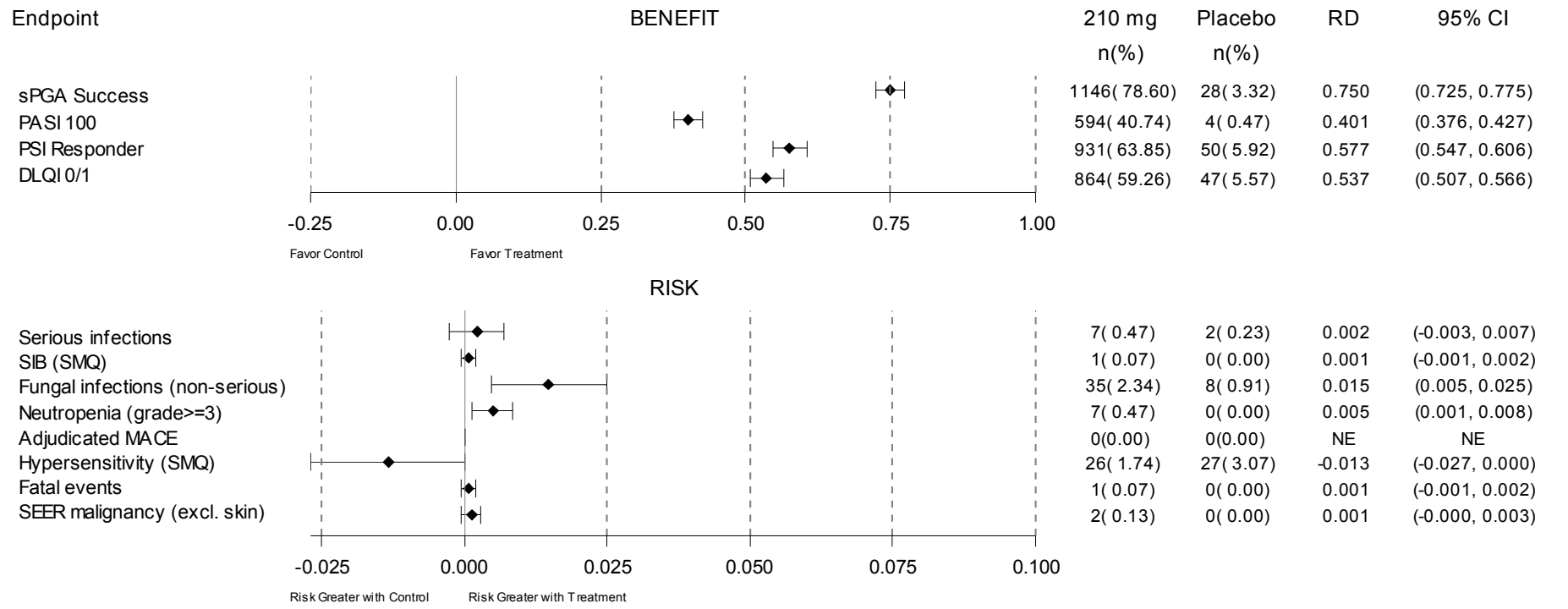
KHK4827 210 mg Q2W 群はプラセボ群、140 mg Q2W 群、ウステキヌマブ群と比較して高い有効性を示しており、忍容性も認められた。

210 mg Q2W 群とプラセボ群、140 mg Q2W 群、ウステキヌマブ群のベネフィット及びリスクの差のフォレストプロットをそれぞれ図 2.5.6.3-1、図 2.5.6.3-2、図 2.5.6.3-3に示した。フォレストプロットでは、Week 12 における臨床的に意味のあるベネフィット及びリスクを比較した。

ベネフィットの評価のために、sPGA success、PASI 100 反応、PSI responder、DLQI 0/1 を解析対象とした。sPGA success 及び PASI 100 反応は、いずれも治療成功の標準的な指標であるが、特に、「完全な皮疹の消失」を意味する PASI 100 反応で認められる差異は、患者 QOL 向上への貢献という観点から、他の症状改善指標における差異よりも臨床的に重要な意味を持つと考えられる。また、PSI 及び DLQI は治療アウトカムに関する患者の評価であることから、これらを解析対象として選択した。Week 12 におけるこれらの評価項目に関して、210 mg Q2W 群はプラセボ群と比較して 0.40~0.75、ウステキヌマブ群と比較して 0.11~0.20、140 mg Q2W 群と比較して 0.11~0.20 の範囲で高値を示した。Week 52 においても、210 mg Q2W 群とウステキヌマブ群との間で同様の結果が認められた。

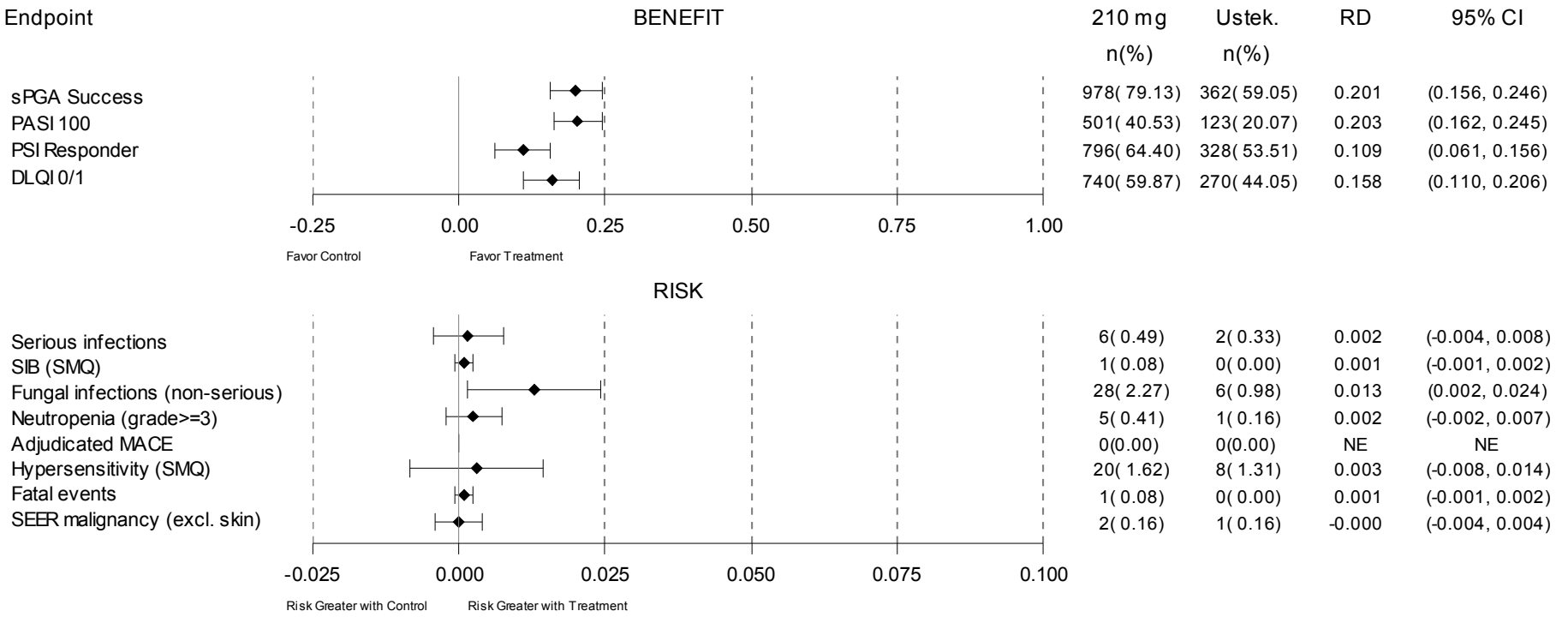
リスク評価のために、注目すべき事象及び死亡について評価を実施した。Week 12 において、210 mg Q2W 群では非重篤な真菌感染症及び好中球減少症のリスクがプラセボ群より高く、好中球減少症についてはウステキヌマブ群と同等であった、非重篤な真菌感染症については、210 mg Q2W 群では、140 mg Q2W 群及びウステキヌマブ群より高かった。その他、重篤な感染症、自殺念慮及び行動、致死的事象、SEER 悪性腫瘍のリスクに差は認められなかった。

図2.5.6.3-1　Week 12 におけるベネフィット及びリスクに関するフォレストプロット（210 mg Q2W vs プラセボ）



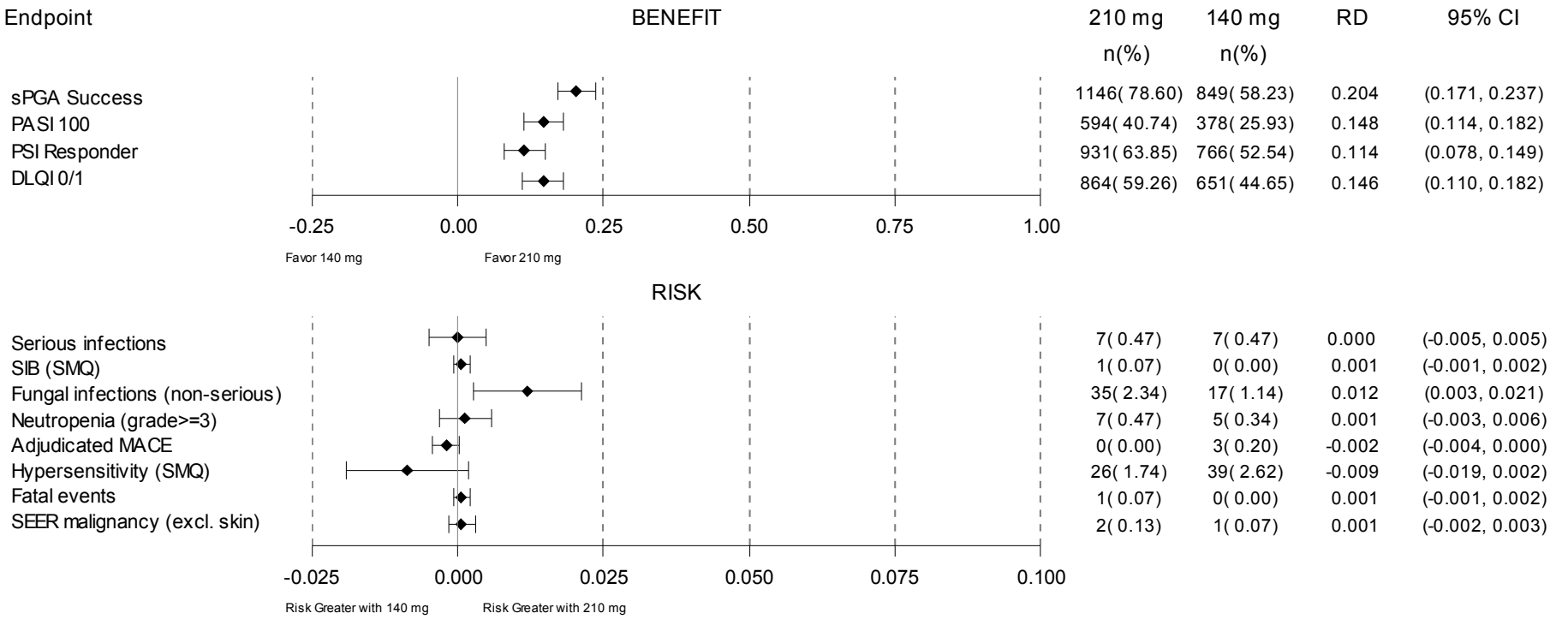
MedDRA v. 17.1; Includes subjects in Studies 20120102, 20120103 and 20120104 for efficacy analysis, and Studies 20090062, 20120102, 20120103 and 20120104 for safety analysis. Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data for the efficacy endpoints at Week 12.
Induction Phase Placebo Comparison Analysis Set for efficacy analysis; Integrated Safety Analysis Set - Psoriasis Subset for safety analysis
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase. RD = rate difference; CI = confidence interval; NE = not estimable.

図2.5.6.3-2　Week 12 におけるベネフィット及びリスクに関するフォレストプロット（210 mg Q2W vs ウステキヌマブ）



MedDRA v. 17.1; Includes subjects in Studies 20120103 and 20120104 for efficacy and safety analyses.
Induction Phase Ustekinumab Comparison Analysis Set for efficacy analysis; Integrated Safety Analysis Set for safety analysis
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase. RD = rate difference; CI = confidence interval; NE = not estimable.
Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data for the efficacy endpoints at Week 12.

図2.5.6.3-3　Week 12 におけるベネフィット及びリスクに関するフォレストプロット（210 mg Q2W vs 140 mg Q2W）



MedDRA v. 17.1; Includes subjects in Studies 20120102, 20120103 and 20120104 for efficacy analysis, and Studies 20090062, 20120102, 20120103 and 20120104 for safety analysis. Non-responder Imputation (NRI) is used to impute missing data for the efficacy endpoints at Week 12.
Induction Phase Placebo Comparison Analysis Set for efficacy analysis; Integrated Safety Analysis Set - Psoriasis Subset for safety analysis
Treatment groups are defined as planned treatment for the induction phase. RD = rate difference; CI = confidence interval

以上、KHK4827 210 mg Q2W はプラセボ、ウステキヌマブ、140 mg Q2W と比較して高い有効性を示し、安全性も確認されたことから、KHK4827 の臨床推奨用法・用量を 210 mg Q2W と判断した。

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 3 試験の結果、210 mg Q2W では以下の有効性及び安全性が確認された。

- Week 12 におけるいずれの評価項目に関しても、プラセボ、ウステキヌマブ、140 mg Q2W より高い有効性を示した。
- PASI 75 反応割合はウステキヌマブ、140 mg Q2W と比較して、早期より上昇し、反応割合も高かった。
- 皮疹の完全な消失を意味し、患者 QOL の向上に重要な PASI 100 反応及び sPGA 0 に関して、140 mg Q2W 及びウステキヌマブより反応割合は高く、両指標を同時に達成した被験者の割合も高かった。
- Week 12 以降の維持期において、210 mg Q2W を継続投与された被験者では、140 mg Q2W を継続投与された被験者と比較して、sPGA success の割合は高値で推移した。
- 20120103 試験及び 20120104 試験において、Week 1~52 に一律 210 mg Q2W を投与された被験者では、一律 140 mg Q2W 又はウステキヌマブを投与された被験者と比較して、高い有効性を示した。
- Week 12 までの導入期において、プラセボ群及びウステキヌマブ群と同様の安全性プロファイルを示した。また、Week 12~52 の維持期においても、ウステキヌマブ群と同様の安全性プロファイルを示した。
- 体重別解析では、Week 12 における PASI 100 反応割合、Week 52 における sPGA success の割合及び sPGA 0 の割合はすべての体重区分で 140 mg Q2W より高値を示した。

KHK4827 は光線療法又は全身療法の候補となる中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対して高い有効性を示す薬剤である。KHK4827 210 mg Q2W は 140 mg Q2W 及びウステキヌマブと比較して高い有効性を示した。体重別解析においても、すべての体重区分で 210 mg Q2W は 140 mg Q2W と比較して高い Week 12 における PASI 100 反応割合、Week 52 における sPGA 0 の割合を示し、安全性も確認された。これらのことから、KHK4827 の用法・用量を患者体重によって調整する必要性はなく、すべての被験者に 210 mg Q2W での投与を推奨する。

このように、KHK4827 は中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症において、リスクを凌駕するベネフィットがあり、患者のアンメット・メディカル・ニーズに応える新たな治療法となる。

2.5.7 参考文献

Abuabara et al, 2010
Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. Br J Dermatol. 2010; 163:586-92.

Antonysamy et al, 1999
Antonysamy M, Fanslow W, Fu F, Li W, Qian S, Troutt AB, et al. Evidence for a role of IL-17 in organ allograft rejection: IL-17 promotes the functional differentiation of dendritic cell progenitors. J Immunol. 1999;162:577-84.

Aujla et al, 2007
Aujla SJ, Dubin PJ, Kolls JK. Th17 cells and mucosal host defense. Semin Immunol. 2007;19:377-82.

Bissonnette et al, 2014
Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, Lynde CW, Tan J, Fuentes-Duculan J, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28:1298-305.

Boehncke et al, 2011
Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. Exp Dermatol. 2011;20:303-7.

Boffetta et al, 2001
Boffetta P, Gridley G, Lindelöf B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. J Invest Dermatol. 2001;117:1531-7.

Chandran and Raychaudhuri, 2010
Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. J Autoimmun. 2010;34:J314-21.

Chang et al, 2007
Chang SE, Han SS, Jung HJ, Choi JH. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. Br J Dermatol. 2007;156:1272-7.

Chen et al, 2011
Chen Y, Jiang T, Chen P, Ouyang J, Xu G, Zeng Z, et al. Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: a novel insight from Th17 cells. Psychiatry Res. 2011;188:224-30.

Claes et al, 2006
Claes C, Kulp W, Greiner W, von der Schulenburg JM, Werfel T. Therapy of moderate and severe psoriasis. GMS Health Technol Assess. 2006;2:Doc07.

Cua and Tato, 2010
Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. Nat Rev Immunol. 2010;10:479-89.

Cypowyj et al, 2012
Cypowyj S, Picard C, Maródi L, Casanova JL, Puel A. Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. Eur J Immunol. 2012;42:2246-54.

Dalgard et al, 2015
Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GB, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. J Invest Dermatol. 2015;135:984-91.

de Korte et al, 2004
de Korte J, Sprangers MA, Mombers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. J Investig Dermatol Symp Proc. 2004;9:140-7.

Dirks and Meibohm, 2010
Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:633-59.

Eyerich et al, 2008
Eyerich K, Foerster S, Rombold S, Seidl HP, Behrendt H, Hofmann H, et al. Patients with chronic mucocutaneous candidiasis exhibit reduced production of Th17-associated cytokines IL-17 and IL-22. J Invest Dermatol. 2008;128:2640-5.

Forlow et al. 2001
Forlow SB, Schurr JR, Kolls JK, Bagby GJ, Schwarzenberger PO, Ley K. Increased granulopoiesis through interleukin-17 and granulocyte colony-stimulating factor in leukocyte adhesion molecule-deficient mice. Blood. 2001;98:3309-14.

Fujishima et al, 2010
Fujishima S, Watanabe H, Kawaguchi M, Suzuki T, Matsukura S, Homma T, et al. Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2010;302:499-505.

Gaffen et al, 2011
Gaffen SL, Hernández-Santos N, Peterson AC. IL-17 signaling in host defense against Candida albicans. Immunol Res. 2011;50:181-7.

Gaffen, 2009
Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. Nat Rev Immunol. 2009;9:556-67.

Griffiths and Barker, 2007
Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007;370:263-71.

Harper et al, 2009
Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. J Invest Dermatol. 2009;129:2175-83.

Hsu et al, 2012
Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. Arch Dermatol. 2012;148:95-102.

Huang et al, 2004
Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-Candida albicans host defense in mice. J Infect Dis. 2004;190:624-31.

Hvid et al, 2008
Hvid H, Teige I, Kvist PH, Svensson L, Kemp K. TPA induction leads to a Th17-like response in transgenic K14/VEGF mice: a novel in vivo screening model of psoriasis. Int Immunol. 2008;20:1097-106.

Inzinger et al, 2011
Inzinger M, Heschl B, Weger W, Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, et al. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. Br J Dermatol. 2011;165:640-5.

Ito et al, 2008
Ito R, Kita M, Shin-Ya M, Kishida T, Urano A, Takada R, et al. Involvement of IL-17A in the pathogenesis of DSS-induced colitis in mice. Biochem Biophys Res Commun. 2008;377:12-6.

Jandus et al, 2008
Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. Arthritis Rheum. 2008;58:2307-17.

Johansen et al, 2009
Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, Lundsgaard D, Iversen L, Kragballe K. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. Br J Dermatol. 2009;160:319-24.

Johnston et al, 2013
Johnston A, Fritz Y, Dawes SM, Diaconu D, Al-Attar PM, Guzman AM, et al. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. J Immunol. 2013;190(5):2252-62.

Kagami et al, 2010
Kagami S, Rizzo HL, Kurtz SE, Miller LS, Blauvelt A. IL-23 and IL-17A, but not IL-12 and IL-22, are required for optimal skin host defense against Candida albicans. J Immunol. 2010;185:5453-62.

Kawada et al, 2003
Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, et al. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. J Dermatol Sci. 2003;31:59-64.

Kim et al, 2010
Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. Semin Cutan Med Surg. 2010;29:10-5.

Kim et al, 2013
Kim JW, Kim YK, Hwang JA, Yoon HK, Ko YH, Han C, et al. Plasma Levels of IL-23 and IL-17 before and after Antidepressant Treatment in Patients with Major Depressive Disorder. Psychiatry Investig. 2013;10:294-9.

Kisand et al, 2010
Kisand K, Bøe Wolff AS, Podkrajsek KT, Tserel L, Link M, Kisand KV, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. J Exp Med. 2010;207:299-308.

Kolls and Lindén, 2004
Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity. 2004;21(4):467-76.

Koo, 1996
Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. Dermatol Clin. 1996;14:485-96.

Kubota et al, 2015
Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015;5:e006450.

Kurd et al, 2010
Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Arch Dermatol. 2010;146:891-5.

Leipe et al, 2010
Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulze-Koops H, et al. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62:2876-85.

Littman and Rudensky, 2010
Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. Cell. 2010;140:845-58.

Liu et al, 2012
Liu Y, Ho RC, Mak A. The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2012;15:183-7.

Ljosaa et al, 2010
Ljosaa TM, Rustoen T, Mörk C, Stubhaug A, Miaskowski C, Paul SM, et al. Skin pain and discomfort in psoriasis: an exploratory study of symptom prevalence and characteristics. Acta Derm Venereol. 2010;90:39-45.

Lowes et al, 2008
Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. J Invest Dermatol. 2008;128:1207-11.

Menter et al, 2008
Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58:826-50.

Menter et al, 2011
Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al.; American Academy of Dermatology Work Group. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol. 2011;65:137-74.

Milner et al, 2008
Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM, et al. Impaired T_H17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. Nature. 2008;452:773-6.

Miyamoto et al, 2003
Miyamoto M, Emoto M, Emoto Y, Brinkmann V, Yoshizawa I, Seiler P, et al. Neutrophilia in LFA-1-deficient mice confers resistance to listeriosis: possible contribution of granulocyte-colony-stimulating factor and IL-17. J Immunol. 2003;170:5228-34.

Neimann et al, 2006
Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2006;55:829-35.

O'Connor et al, 2009
O'Connor W Jr, Kamanaka M, Booth CJ, Town T, Nakae S, Iwakura Y, et al. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. Nat Immunol. 2009;10:603-9.

Ohara et al, 2015
Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, Yoshida K, Okada M, Eto H, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis in Japan. J Rheumatol. 2015 Jun 15. pii: jrheum.141598.

Ouyang et al, 2008
Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. Immunity. 2008;28(4):454-67.

Papp et al, 2008
Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008;371:1675-84.

Pathirana et al, 2009
Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:1-70.

Puel et al, 2010
Puel A, Döffinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barcenas-Morales G, Picard C, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Exp Med. 2010;207:291-7.

Puel et al, 2011
Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. Science. 2011;332:65-8.

Ramirez-Carrozzi et al, 2011
Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, Lin Z, Jeet S, Lesch J, et al. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. Nat Immunol. 2011;12(12):1159-66.

Rapp et al, 1999
Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol. 1999;41:401-7.

Raychaudhuri et al, 2012
Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. Mol Cell Biochem. 2012;359:419-29.

Rickel et al, 2008
Rickel EA, Siegel LA, Yoon BR, Rottman JB, Kugler DG, Swart DA, et al. Identification of functional roles for both IL-17RB and IL-17RA in mediating IL-25-induced activities. J Immunol. 2008;181:4299-310.

Robinson et al, 2013
Robinson KM, Manni ML, Biswas PS, Alcorn JF. Clinical consequences of targeting IL-17 and TH17 in autoimmune and allergic disorders. Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13:587-95.

Roeleveld and Koenders, 2015
Roeleveld DM, Koenders MI. The role of the Th17 cytokines IL-17 and IL-22 in Rheumatoid Arthritis pathogenesis and developments in cytokine immunotherapy. Cytokine. 2015;74:101-7.

Rybka et al, 2012
Rybka J, Czajkowska-Malinowska M, Nowak M, Kupczyk D, Kedziora-Kornatowska K, Piskunowicz M, et al. Inflammation as a hypothetic mechanisms underlying depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease[Abstract]. European Psychiatry. 2012;27:P-1032

Saenz et al, 2008
Saenz SA, Taylor BC, Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. Immunological Rev. 2008;226:172-90.

Santos-Juanes et al, 2010
Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Mas-Vidal A, Galache Osuna C. Ustekinumab induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis after failure of antitumour necrosis factor therapies. Br J Dermatol. 2010;162:1144-6.

Smith et al, 2008
Smith E, Stark MA, Zarbock A, Burcin TL, Bruce AC, Vaswani D, et al. IL-17A inhibits the expansion of IL-17A-producing T cells in mice through "short-loop" inhibition via IL-17 receptor. J Immunol. 2008;181:1357-64.

Song et al, 2011
Song X, Zhu S, Shi P, Liu Y, Shi Y, Levin SD, et al. IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens. Nat Immunol. 2011;12:1151-8.

St-Amour et al, 2013
St-Amour I, Paré I, Alata W, Coulombe K, Ringuette-Goulet C, Drouin-Ouellet J, et al. Brain bioavailability of human intravenous immunoglobulin and its transport through the murine blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab. 2013;33:1983-92.

Stern et al, 2004
Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. J Investig Dermatol Symp Proc. 2004;9:136-9.

Takahashi et al, 2011
Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol. 2011;38:1125-9.

Teraki et al, 2010
Teraki Y, Tanaka S, Hitomi K, Izaki S. A case of generalized psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab: evidence for skin-homing Th17 in the pathogenesis. Br J Dermatol. 2010;163:1347-51.

Torii et al, 2012
Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study Investigators. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. J Dermatol. 2012;39(3):253-9.

Toy et al, 2006
Toy D, Kugler D, Wolfson M, Vanden Bos T, Gurgel J, Derry J, et al. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. J Immunol. 2006;177:36-9.

van der Fits et al, 2009
van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. J Immunol. 2009;182:5836-45.

Wang and Tsai, 2011
Wang TS, Tsai TF. Clinical experience of ustekinumab in the treatment of erythrodermic psoriasis: a case series. J Dermatol. 2011;38:1096-9.

Wang et al, 2007
Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, Voo KS, Arima K, Hanabuchi S, et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. J Exp Med. 2007;204:1837-47.

Watts and Dennis, 2013
Watts RJ, Dennis MS. Bispecific antibodies for delivery into the brain. Curr Opin Chem Biol. 2013;17:393-9.

Wright et al, 2008
Wright JF, Bennett F, Li B, Brooks J, Luxenberg DP, Whitters MJ, et al. The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. J Immunol. 2008;181:2799-805.

Yamamoto and Kawahito, 2011
Yamamoto A, Kawahito Y. New Helper T Cell “Th17”. 京府医大誌. 2011;120:589-96.

Yang et al, 2008
Yang XO, Chang SH, Park H, Nurieva R, Shah B, Acero L, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. J Exp Med. 2008;205:1063-75.

Yao et al, 1997
Yao Z, Spriggs MK, Derry JM, Strockbine L, Park LS, VandenBos T, et al. Molecular characterization of the human interleukin (IL)-17 receptor. Cytokine. 1997;9:794-800.

Yasukawa et al, 2009
Yasukawa S, Dainichi T, Kokuba H, Moroi Y, Urabe K, Hashimoto T, et al. Bullous pemphigoid followed by pustular psoriasis showing Th1, Th2, Treg and Th17 immunological changes. Eur J Dermatol. 2009;19:69-71.

Ye et al, 2001
Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, Schwarzenberger P, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. J Exp Med. 2001;194:519-27.

Yilmaz et al, 2012
Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. Arch Dermatol Res. 2012;304:465-9.

Yu et al, 2011
Yu YJ, Zhang Y, Kenrick M, Hoyte K, Luk W, Lu Y, et al. Boosting brain uptake of a therapeutic antibody by reducing its affinity for a transcytosis target. Sci Transl Med. 2011;3:84ra44.

Zhang et al, 2006
Zhang Z, Zheng M, Bindas J, Schwarzenberger P, Kolls JK. Critical role of IL-17 receptor signaling in acute TNBS-induced colitis. Inflamm Bowel Dis. 2006;12:382-8.

Zhang et al, 2010
Zhang L, Yang XQ, Cheng J, Hui RS, Gao TW. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. Clin Immunol. 2010;135:108-17.

安部 and 石川, 2007
安部正敏, 石川治. 滴状乾癬・乾癬性紅皮症. 医薬の門. 2007;47:8-11.

飯塚, 2006
飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画. 日皮会誌. 2006;116:1285-93.

岩月 et al, 2010
岩月啓氏, 照井正, 小澤明, 小宮根真弓, 梅澤慶紀, 鳥居秀嗣, et al. 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010: TNFα 阻害薬を組み入れた治療指針（簡略版）. 日皮会誌. 2010;120:815-39.

岩月, 2010
岩月啓氏. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 平成 20 年度～22 年度 総合研究報告書. 2010;7-16.

大槻 et al, 2011
大槻マミ太郎, 照井正, 小澤明, 森田明理, 佐野栄紀, 髙橋英俊, et al. ;日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会. 乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）. 日皮会誌. 2011;121:1561-72.

小澤, 2006
小澤明. 皮膚科セミナリウム: 第 11 回炎症性角化症: 1.乾癬 2006. 日皮会誌. 2006;116:143-63.

厚生労働省大臣官房統計情報部, 2014
厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 25 年度衛生行政報告例の概況. 厚生労働省. 2014;1-31.

瀧川 and 白濱, 2011
瀧川雅浩, 白濱茂穂. これでわかる 乾癬の新しい治療 生物学的製剤からトータルケアまで. 東京: 南江堂; 2011. p.12.

鳥居 and 中川, 2013
鳥居秀嗣, 中川秀己. 生物学的製剤時代における乾癬患者の治療満足度調査. 日皮会誌. 2013;123:1935-44.

中川 et al, 2005
中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 小澤明, 根元治. 乾癬における患者満足度調査（第二報）−患者満足度に影響を及ぼす因子の検討. 日皮会誌. 2005;115:1449-59.

根本 et al, 2003
根本治, 中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 小澤明, 中山樹一郎, et al. 乾癬患者における治療満足度調査. 日皮会誌. 2003;113:2059-69.

古江 and 大槻, 2012
大槻マミ太郎. 1 乾癬の疫学, 49 エトレチナート内服療法, 50 シクロスポリン内服療法, 51 メトトレキサート内服療法. In: 古江増隆, editors. 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 初版. 東京: 中山書店; 2012. p.2-3, 234-49.